

**Die Ausscheidung einiger Chemotherapeutika  
in der Milch von Kühen nach praxisüblicher,  
parenteraler Behandlung aus geburtshilflicher  
und gynäkologischer Indikation**

Hildegard Maurer-Schweizer

1973







Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik  
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Leidl

---

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. K. Walser

Die Ausscheidung einiger Chemotherapeutika  
in der Milch von Kühen  
nach praxisüblicher, parenteraler Behandlung  
aus geburtshilflicher und gynäkologischer Indikation

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von  
Hildegard Maurer-Schweizer  
aus  
Bad Ditzgenbach

München 1973

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen

Fakultät der Universität München



|              |                      |
|--------------|----------------------|
| Dekan:       | Prof. Dr. E. Dahme   |
| Referent:    | Prof. Dr. K. Walser  |
| Korreferent: | Prof. Dr. G. Terplan |

Tag der Promotion: 27. Juli 1973

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41553809\\_0052](https://archive.org/details/IA41553809_0052)

## INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                            | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. EINLEITUNG                                                                              | 1     |
| 2. LITERATUR                                                                               | 2     |
| 2.1. Chemotherapie in der Veterinärmedizin                                                 | 2     |
| 2.1.1. Allgemeines über Chemotherapie und Chemo-<br>therapeutika                           | 2     |
| 2.1.2. Einige wichtige Chemotherapeutika                                                   | 3     |
| 2.2. Die Ausscheidung von Chemotherapeutika mit<br>der Milch nach parenteraler Zufuhr      | 12    |
| 2.2.1. Ausscheidung nach intravenöser Applikation                                          | 14    |
| 2.2.2. Ausscheidung nach intramuskulärer Applikation                                       | 15    |
| 2.2.3. Ausscheidung nach intrauteriner Applikation                                         | 21    |
| 2.3. Die Auswirkung hemmstoffhaltiger Milch auf<br>die molkereiwirtschaftliche Technologie | 22    |
| 2.4. Die Auswirkung hemmstoffhaltiger Milch auf<br>die menschliche Gesundheit              | 24    |
| 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN                                                                   | 26    |
| 3.1. Material                                                                              | 26    |
| 3.1.1. Versuchstiere                                                                       | 26    |
| 3.1.2. Präparate                                                                           | 26    |
| 3.2. Methodik                                                                              | 29    |
| 3.2.1. Behandlung der Versuchstiere                                                        | 29    |
| 3.2.2. Milchprobenentnahme                                                                 | 30    |
| 3.2.3. Hemmstoffnachweis                                                                   | 30    |
| 3.3. Versuche und Versuchsergebnisse                                                       | 34    |
| 3.3.1. Ausscheidung nach intravenöser Applikation                                          | 34    |
| 3.3.2. Ausscheidung nach intramuskulärer Applikation                                       | 34    |

|                                                                                      | Seite |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 3.3.3. Ausscheidung nach intrauteriner Applikation                                   | 48    |
| 3.3.4. Ausscheidung nach intramuskulärer und intrauteriner Applikation               | 56    |
| 3.3.5. Ausscheidung nach mehrmaliger Applikation von verschiedenen Chemotherapeutika | 60    |
| 4. DISKUSSION                                                                        | 65    |
| 4.1. Methodik                                                                        | 65    |
| 4.2. Ergebnisse                                                                      | 67    |
| 5. ZUSAMMENFASSUNG                                                                   | 77    |
| SUMMARY                                                                              |       |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS                                                              | 79    |
| LEBENS LAUF                                                                          |       |

## 1. EINLEITUNG

Chemotherapeutika kommen auch in der Geburtshilfe und Gynäkologie häufig zum Einsatz, nämlich zur Prophylaxe und Therapie von sämtlichen bakteriell bedingten Infektionen nach Geburten und geburtshilflichen chirurgischen Eingriffen sowie bei Puerperalstörungen, Endometritiden und Mastitiden.

Nach § 3,1 g der 1. Verordnung zur Ausführung des Milchgesetzes vom 15. Mai 1931 ist es verboten, Milch für andere zu gewinnen oder in Verkehr zu bringen von Kühen, die mit in die Milch übergehenden Arzneimitteln behandelt werden oder vor weniger als 5 Tagen behandelt worden sind.

Am 27. September 1972 wurde in Bayern eine Verordnung über die Gütebezahlung der Anlieferungsmilch herausgegeben, welche im § 5 eine monatliche Prüfung der Milch auf Hemmstoffe mittels des Brillianttschwarz-Reduktions-testes mit *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* vorschreibt. Dieser Test muß auch in Schleswig-Holstein aufgrund der Landesverordnung zur Änderung der Qualitätsbezahlungs-Verordnung vom 16. Juli 1971 ebenfalls mindestens einmal im Monat gemacht werden.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob nach parenteraler Verabreichung handelsüblicher Chemotherapeutika Hemmstoffe in der Milch auftreten.

Die vorliegenden Untersuchungen sollen ein Beitrag zur Klärung dieses Fragenkomplexes sein.

## 2. LITERATUR

### 2.1. Chemotherapie in der Veterinärmedizin.

#### 2.1.1. Allgemeines über Chemotherapie und Chemotherapeutika.

Unter Chemotherapie versteht man die Behandlung von Infektionen und Infektionskrankheiten mit direkt antibakteriell wirkenden chemischen Substanzen (EHRlich 1906).

Nach WALTER und HEILMEYER (74) bestehen die Chemotherapeutika aus zwei Substanzgruppen: a) den Antibiotika und b) den Chemotherapeutika im engeren Sinne, zu welchen unter anderem auch die Sulfonamide gehören.

Diese zwei Gruppen sind wesensverwandt, sie unterscheiden sich jedoch in ihrer Herkunft. Während die Antibiotika primär Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen sind, werden die Chemotherapeutika im engeren Sinne synthetisiert.

Die antibakterielle Wirkung der Chemotherapeutika entsteht durch Eingriffe in den Stoffwechsel der Krankheitserreger. Diese Eingriffe in den Stoffwechsel können auf vier verschiedene Weisen erfolgen:

- a) kompetitiver Antagonismus mit für die Bakterienzelle lebenswichtigen Stoffwechselfaktoren,
- b) Hemmung oder Änderung der Proteinsynthese,
- c) Behinderung der Zellwandsynthese und
- d) Schädigung der Zytoplasmamembran, welche die Permeabilitätsverhältnisse reguliert.

Der erzielte Effekt ist entweder bakteriostatisch oder bakterizid.

## 2.1.2. Einige wichtige Chemotherapeutika

Die Beschreibungen der nachstehenden, in dieser Arbeit verwendeten Chemotherapeutika sind bis auf wenige Ausnahmen, die an den betreffenden Stellen extra gekennzeichnet sind, der Antibiotika-Fibel von WALTER und HEILMEYER (74) entnommen.

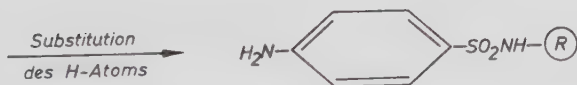
### 2.1.2.1. Sulfonamide

Im Jahre 1932 wurde die antibakterielle Wirksamkeit des Prontosils, eines Azofarbstoffes mit Sulfonamidgruppe, durch Gerhardt DOMAGK entdeckt.

Diese Substanz wird in vivo zum Sulfanilamid reduziert, von welchem sich wiederum alle anderen, heute noch handelsüblichen Sulfonamide ableiten, nämlich durch Substitution eines H-Atoms des Amidstickstoffes ( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ).



Sulfanilamid



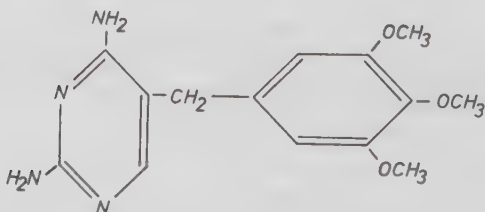
Das Wirkungsspektrum umfaßt zahlreiche grampositive und gramnegative Keime und die Gruppe der großen Viren. Die Wirkungsweise beruht auf der kompetitiven Hemmung der für den Bakterienstoffwechsel notwendigen p-Aminobenzoessäure. Die Sulfonamide wirken bei extra- und intrazellulär gelagerten Keimen nur im Vermehrungsstadium, nicht im Ruhestadium und haben einen bakteriostatischen Effekt.

Im Körper werden die einzelnen Sulfonamide unterschiedlich stark an Serumweiß gebunden; nur der ungebundene, freie Anteil ist bakteriostatisch wirksam, das an Eiweiß gebundene Sulfonamid ist inaktiv. Die Eiweißbindung ist reversibel, d.h. es stellt sich dauernd ein Gleichgewicht zwischen gebundenem und freiem Sulfonamid ein.

Als typische Nebenerscheinungen der Sulfonamide werden Nierenschädigungen beschrieben; außerdem sind Sensibilisierungsreaktionen, Unverträglichkeitsreaktionen mit gastrointestinalen Nebenerscheinungen ( Erbrechen und Übelkeit ) und nach länger dauernder Therapie Hämopathien toxischer und allergischer Genese möglich.

#### 2.1.2.2. Trimethoprim

Diese zu den substituierten Diaminopyrimidinen gehörende Substanz wurde seit 1962 in den Wellcome Research Laboratories entwickelt. Sie hat die chemische Bezeichnung 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrimidin. Die Strukturformel lautet:



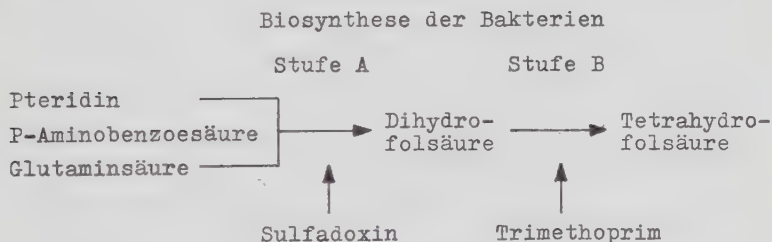
Trimethoprim

Das Wirkungsspektrum von Trimethoprim umfaßt grampositive und gramnegative Kokken und gramnegative Bakterien.

Die bakteriostatische Wirkung wird durch Hemmung des Fermentes Dihydrofolsäure-Reduktase hervorgerufen. Dadurch wird die Reduktion der Dihydro- zur Tetrahydrofolsäure verhindert ( BECKER und DAERR (4) ). Trimethoprim greift also etwas später als die Sulfonamide in denselben Synthesekreis ein, der im Endeffekt zur Synthese von Purinen und Pyrimidinen führt.

Um eine möglichst gute antibakterielle Wirkung zu erzielen, wird Trimethoprim vorwiegend als Kombinationspräparat mit Sulfonamiden angewandt. Ein solches Kombinationspräparat ist zum Beispiel Borgal<sup>®</sup>, welches aus Sulfadoxin und Trimethoprim zusammengesetzt ist.

Die Angriffspunkte der Sulfonamid-Trimethoprim-Kombination lassen sich nach BECKER und DAERR folgendermaßen darstellen:



Trimethoprim wird im Körper zu zwischen 31 und 64 % an Serumeiweiß gebunden ( Produktinformation der Firma HOECHST ).

Als Nebenwirkungen von Trimethoprim wurden beim Menschen Intestinalstörungen und zentrales Erbrechen sowie hämatotoxische Reaktionen beobachtet. Im Tierexperiment waren teratogene Effekte zu sehen.

### 2.1.2.3. BAY Va 9391

BAY Va 9391 ist ein Versuchspräparat der Firma BAYER. Es ist ein Chemotherapeutikum auf der Basis von Carbamoyl-Chinoxalin-di-N-Oxid.

Das Wirkungsspektrum erstreckt sich auf gramnegative Keime; die Wirkung ist bakterizid.

Im pharmakologischen Screening konnten bei der klinischen Anwendung Nebenwirkungen nicht festgestellt werden (Produktinformation der Firma BAYER).

### 2.1.2.4. Penicillin

Penicillin, ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium notatum* bzw. *chrysogenum*, wurde von Alexander FLEMING 1928 als erstes Antibiotikum entdeckt.

Folgende Penicilline sind bekannt:

Penicillin G = Benzyl-Penicillin

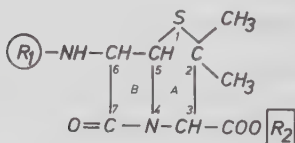
Penicillin F = n-Pentenyl-Penicillin

Penicillin X = p-Hydroxybenzyl-Penicillin

Penicillin K = p-Heptyl-Penicillin

Penicillin O = Allyl-mercapto-methyl-Penicillin

Penicillin V = Phenoxymethyl-Penicillin



### 6-Aminopenicillansäure

Chemisch sind die verschiedenen Penicilline Acylierungsprodukte der 6-Aminopenicillansäure mit verschiedenen

Säureresten  $R_1$  . Die Salze in  $R_2$  beeinflussen Löslichkeit, Resorptionsgeschwindigkeit und Stabilität.

In der Praxis finden nur Penicillin G ( bei parenteraler Gabe ), Penicillin V ( bei oraler Applikation ) und Penicillin O ( in Sonderfällen ) Verwendung ( KLEIN (39) ).

Man unterscheidet nach ihrer Entstehung biosynthetische und halbsynthetische Penicilline. Zu den ersteren, auch sogenannten "klassischen" Penicillinen, die rein biologisch oder durch gelenkte Biosynthese gewonnen werden, gehören Penicillin G und V.

Als halbsynthetische Penicilline werden die seit 1960 durch chemische Einführung von verschiedenen Acylresten in die Seitenkette der biologisch gewonnenen 6-Aminopenicillansäure hergestellten Penicilline bezeichnet.

Die Wirksamkeit des Penicillins erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Kokken, zahlreiche grampositive Bakterien und Spirochäten; die intrazellulären Keime werden weniger zuverlässig gehemmt als die extrazellulär gelagerten.

Der Wirkungsmechanismus besteht in der Hemmung der Biosynthese der Zellwand wachsender Bakterien.

In höheren Konzentrationen wirkt Penicillin bakterizid.

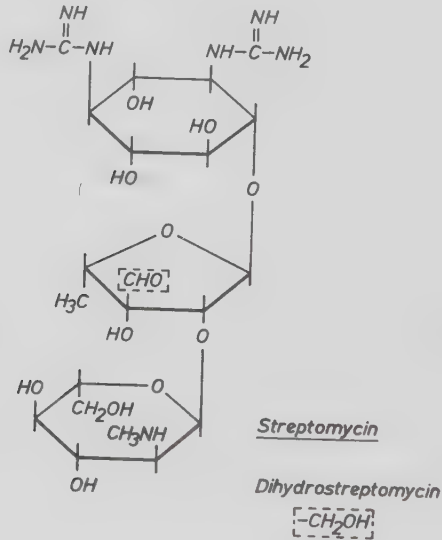
Im Organismus wird Penicillin zu 30-50 % inaktiviert und an Serumeiweiß gebunden.

Nebenwirkungen: Penicillin hat praktisch keine Toxizität. Es können aber allergische Nebenerscheinungen auftreten.

#### 2.1.2.5. Streptomycin und Dihydrostreptomycin

Streptomycin ist ein Antibiotikum aus dem Strahlenpilz *Streptomyces griseus*, welcher 1943 von Selman A. WAKSMAN, A. SCHATZ und E. BUGIE isoliert wurde.

Dihydrostreptomycin wurde im Jahre 1946 durch katalytische Hydrierung synthetisiert; es enthält statt der CHO-Gruppe die  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe.



Die beiden Substanzen haben dieselben Wirkungsbereiche. Diese erstrecken sich vorwiegend auf gramnegative Bakterien und Kokken sowie vor allem auf Mykobakterien.

Die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung wird hervorgerufen durch Schädigung der Zytoplasmamembran und Störung der Proteinsynthese am Ribosom.

Streptomycin wirkt nur auf extrazelluläre Keime, und zwar im Proliferationsstadium besser als im Ruhestadium.

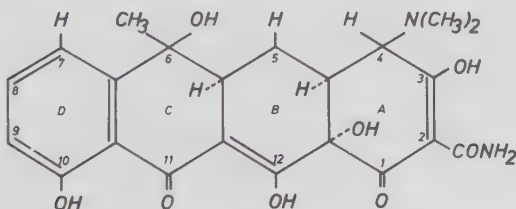
Nebenwirkungen von Streptomycin und Dihydrostreptomycin: Toxische Schädigung des Nervus vestibularis ( Streptomycin ) und des Nervus cochlearis ( Dihydrostreptomycin ). Außerdem werden nach Streptomycin-Applikation öfters Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

## 2.1.2.6. Tetracycline

Zu den Tetracyclinen gehören die folgenden aus Streptomyces-Arten isolierten natürlichen Breitbandantibiotika:

- a) Chlortetracyclin: es wurde von Benjamin M. DUGGAR im Jahre 1945 als Stoffwechselprodukt des Streptomyces aureofaciens entdeckt.
- b) Oxytetracyclin: die Darstellung dieses Antibiotikums gelang 1949 J.H. KANE, A.C. FINLAY und B.A. SOBIN aus dem Streptomyces rimosus.
- c) Tetracyclin: diese Grundsubstanz aller Tetracycline wurde 1952 von P.P. MINIERI und Mitarbeitern entdeckt und wird aus Streptomyces aureofaciens bzw. viridifaciens gewonnen.
- d) Demethylchlor-Tetracyclin: dieses Produkt einer Mutante von Streptomyces aureofaciens wurde 1957 isoliert.
- e) Roli-Tetracyclin: wurde 1958 in die Therapie eingeführt.

Das Grundgerüst der Tetracycline sieht folgendermaßen aus:



Tetracyclin

Die antibiotische Wirkung der Tetracycline umfaßt grampositive und gramnegative Kokken, die meisten gramnegativen Bakterien, grampositive Bakterien, Anaerobier,

Sporenbazillen sowie Aktinomyceten, Spirochäten, Leptospiren, Rickettsien und die Gruppe der großen Viren. Die Wirkung ist bakteriostatisch und bei proliferierenden Keimen zuverlässiger als im Ruhestadium.

Die Tetracycline erfassen extra- und intrazellulär gelagerte Bakterien und greifen in die Proteinsynthese derselben ein; der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

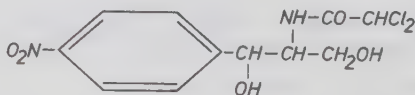
Im Organismus werden die Tetracycline zu etwa 30-50% inaktiviert. Die Bindung an Plasmaproteine ist unterschiedlich.

Folgende Nebenwirkungen können nach oraler Gabe auftreten: lokale Reizerscheinungen und intestinale Störungen; bei hoher intravenöser Dosis sind Leberschädigungen möglich. Außerdem kommen Ablagerungen von Tetracyclinen in Knochen, Zähnen, Nägeln und anderen Geweben vor.

#### 2.1.2.7. Chloramphenicol

Chloramphenicol ist ein Breitspektrumantibiotikum aus *Streptomyces venezuelae*, das 1947 von Paul R. BURKHOLDER isoliert wurde.

Es ist das erste vollsynthetisch hergestellte Antibiotikum mit folgender Strukturformel:



Chloramphenicol

Der Wirkungsbereich umfaßt grampositive und gramnegative Bakterien und Kokken, Sporenbazillen, Aktinomyceten, Spirochäten sowie Leptospiren, Rickettsien und die Gruppe der großen Viren.

Chloramphenicol wirkt bakteriostatisch auf extra- und intrazellulär gelagerte Keime sowohl im Proliferationsstadium als auch im Ruhestadium. Es hemmt die Proteinsynthese der Bakterien durch Blockierung der Übertragung von aktivierten Aminosäuren auf das Ribosom.

Als die ernstesten Nebenerscheinungen sind Hämopathien bekannt.

#### 2.1.2.8. Polymyxin B

Dieser Wirkstoff wurde 1947 von drei Forschergruppen in England und den USA aus *Bacillus polymyxa* bzw. *aerosporus* isoliert.

Die Strukturformel ist noch nicht völlig geklärt ( PSCHYREMBEL (56) ).

Das Wirkungsspektrum des Polymyxin B erstreckt sich auf gramnegative Bakterien, vor allem *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Aerobacter aerogenes*, Klebsiellen, Pasteurellen, Salmonellen, Shigellen und *Hämophilus*-Arten.

Die Wirkung des Polymyxin B tritt bei extrazellulär gelagerten Keimen sowohl im Ruhestadium als auch im Proliferationsstadium ein.

Sowohl der bakteriostatische als auch bakterizide Effekt wird durch Schädigung der Zytoplasmamembran hervorgerufen.

Vorübergehende neuro- und nephrotoxische Nebenerscheinungen sind möglich.

2.2. Die Ausscheidung von Chemotherapeutika mit der Milch nach parenteraler Zufuhr.

Im Jahre 1947 vertraten SEELEY et al. (62) sowie BARKER und DUSSAULT (3) die Ansicht, daß das laktierende Euter für Penicillin nicht durchlässig sei. Sie hatten 80 000 und 500 000 IE Penicillin intravenös bzw. 2,681 Mio Oxford-Einheiten Penicillin in einer Erdnuß- und Bienenwachsgrundlage intramuskulär verabreicht, konnten aber kein Penicillin in der Milch nachweisen.

Zu demselben Ergebnis kamen WATTS und MC LEOD 1946 (75), die 100 000, 500 000 und 1 Mio IE Procain-Penicillin in öliger Suspension intramuskulär gegeben hatten.

Ebensowenig gelang der Nachweis von Penicillin in der Milch bei den Versuchen von ALBRIGHT et al. 1961 (2) nach intramuskulären Gaben von 6 Mio IE Procain-Penicillin G in öliger Suspension.

MIETH und WILKE (48) verabreichten 1966 3 Mio IE Penicillin pro Kuh, 3 Mio gesamtbiologische Einheiten Penicillin-Streptomycin pro Kuh und 5 g Streptomycin pro Kuh intramuskulär. Sie konnten in keinem Fall Hemmstoffe in der Milch entdecken.

Desgleichen brachte die intramuskuläre Applikation von 5 g Chloramphenicol ( JACOBS und HANSELAAR 1966 (34) ) kein positives Ergebnis.

KENDRICK und PIER (1960 (38)) und HENNINGSON et al. (1963 (28)) fanden nach intrauteriner Verabreichung von 1 Mio IE Penicillin + 1 g Streptomycin sowie von 100 mg Oxytetracyclin keine Antibiotikarückstände in der Milch.

Auch MIETH und WILKE (48) konnten 1966 nach mehreren Versuchen mit verschiedenen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen, die in Dosierungen bis zu 5 Mio gesamtbiologischen Einheiten Penicillin-Streptomycin bzw. 2,5 g Tetracyclinen intrauterin verabreicht wurden, keine Hemmstoffspiegel in der Milch nachweisen.

DIERNHOFER (12) schrieb 1955, daß die "Euterschranke" durch die große Selektionsfähigkeit des Euterepithels bedingt sei: "Je gesünder die Drüse, desto weniger Antibiotikum läßt sie durch".

Diese Meinung bestätigte KRAFT 1956 (41), der in der Milch gesunder Euterviertel keine Hemmstoffausscheidung nachweisen konnte, während die entzündlich gereizten Viertel eine dem Grade der entzündlichen Alteration ungefähr proportionale Ausscheidung aufwiesen.

Auch HOBBIGER (29) meinte 1965, daß der Übergang von Antibiotika in die Milch durch die bestehende Blut-euterschranke unterbunden wird und somit die intramuskuläre, intravenöse oder intrauterine Behandlung von Milchtieren mit Antibiotika in Bezug auf Ausscheidung mit der Milch praktisch ohne Bedeutung ist.

Inzwischen liegen aber viele Ergebnisse vor, in welchen eine positive Hemmstoffausscheidung in der Milch nach parenteraler Applikation beschrieben wird.

## 2.2.1. Ausscheidung nach intravenöser Applikation.

Nach intravenöser Verabreichung verschiedener Sulfonamide in der Dosierung von 0,25-1,0 gr/lb (1 gr = 65 mg, 1 lb = 453 g) konnten PAAR et al. 1964 (54) Hemmstoffspiegel von 21 bis 54 Stunden nach der Applikation in der Milch nachweisen.

SCHIPPER (59) applizierte 1965 die Sulfonamide Sulfathiazol, Sulfapyridin, Sulfamethazin, Sulfamerazin und Sulfadiazin in Dosen von 0,5 gr/lb und 1,0 gr/lb intravenös. Am längsten ausgeschieden wurden bei der niedrigeren Dosis Sulfapyridin, Sulfamethazin und Sulfamerazin, nämlich bis zu 36 Stunden; Sulfamethazin in der höheren Dosis konnte bis zu 48 Stunden in der Milch nachgewiesen werden. Die höchsterreichte Konzentration lag bei 10,1 mg/100 ml für Sulfamethazin zwei Stunden nach der Applikation.

Ebenfalls mit Sulfonamiden arbeitete HAUKE 1965 (24). Der höchste Spiegel aller von ihm verwendeten Präparate (Sulfathiazol-Natrium, Sulfadimidin-Natrium, 4-Aminobenzolsulfonyl-aminomethansulfon-saures Triäthanolamin, Sulfamethylpyrimidin-Natrium + Sulfaäthyl-thiodiazol-Natrium) war zwei Stunden nach der Injektion erreicht. Die längste Ausscheidungsdauer (36 Stunden) und den höchsten Sulfonamidgehalt in der Milch (44 mcg/ml) ergab das Sulfadimidin.

SISODIA (64) berichtete 1967, daß die Ausscheidungsdauer jedes Sulfonamids dosisabhängig ist. Er gab die Zeit, in welcher die Milch nach einer einzigen intravenösen Dosis von 1,5 gr/lb (214 mg/kg) frei von Sulfonamiden sein wird, mit 24 Stunden für Sulfacetamid, Sulfamethylthiadiazol und Sulfathiazol und mit 96 Stunden für Sulfadimethoxin an.

Die Verweildauer von Penicillin in der Milch beträgt nach CANNON et al. (1962 (9)) nach intravenöser Verabreichung von 2 000 IE/lb bis zu 44 Stunden.

EDWARDS und HASKINS (15) erhielten 1953 folgende Ergebnisse nach intravenöser Applikation: Penicillin, Streptomycin und Aureomycin waren nach einer Dosierung von je 11 mg/kg 12 Stunden in der Milch nachweisbar.

Im Jahre 1965 schrieb SCHIPPER (59), daß nach intravenöser Verabreichung von 5,0 mg/lb Oxytetracyclin bzw. Chlortetracyclin über einen Zeitraum von 36 bzw. 48 Stunden mit einer Ausscheidung in der Milch zu rechnen ist. In späteren Untersuchungen (1967 (60)) wies er jedoch darauf hin, daß Oxytetracyclin sich selten über 24 Stunden in der Milch befindet.

SNYDER et al. (65) und BLOBEL und BURCH (6) konnten 1960 nach intravenöser Applikation von 2 500 mg/Tier bzw. 2-4 mg/lb Oxytetracyclin nur 12 Stunden eine Ausscheidung nachweisen.

In der Dosis von 2 mg/lb intravenös verabreichtes Tetracyclin wird nach WRIGHT und HAROLD (1960 (79)) 30 Stunden in der Milch ausgeschieden.

#### 2.2.2. Ausscheidung nach intramuskulärer Applikation.

WELSH et al. (78) waren 1948 die ersten, die die Anwesenheit von Penicillin in der Milch nach intramuskulärer Injektion ( Gesamtdosis: 12 500 IE/lb ) nachwiesen.

Nach intramuskulärer Applikation von je 11 mg/lb Penicillin, Streptomycin und Aureomycin fanden EDWARDS und HASKINS 1953 (15) Hemmstoffe in der Milch.

SADEK (58) berichtete 1954, daß nach 5 000 IE/lb Penicillin intramuskulär eine durchschnittliche Penicillin-konzentration von 0,046 IE/ml 24 Stunden post applicationem in der Milch gefunden wurde.

Im Jahre 1960 forderten VAID et al. (71), daß die Milch 60 Stunden nach der letzten intramuskulären Injektion von wässrigem Procain-Penicillin G und 108 Stunden nach Verabreichung von Procain-Penicillin G in öligem Aluminiummonostearat-Suspension nicht in den Verkehr gebracht werden darf.

Ebenfalls 1960 behandelten BLOBEL und BURCH (5) Kühe mit 3 000 und 6 000 IE/lb wässrigem Procain-Penicillin G bzw. Procain-Penicillin G in Sesamöl mit 2% Aluminiummonostearat. Bei der wässrigen Form betrug die Ausscheidungs-dauer für beide Dosierungen 36-60 Stunden, bei der öligen Form nach 3 000 IE/lb 40-132 Stunden und nach 6 000 IE/lb 50-144 Stunden. Die höchsterreichte Konzentration lag in allen Fällen 12 Stunden post applicationem. Weniger milchergiebigere Kühe hatten einen höheren Penicillingehalt während längerer Zeit in der Milch.

WRIGHT und HAROLD (79) stellten im selben Jahr fest, daß nach Dosierungen zwischen 2 000 und 10 000 IE/lb Na-Penicillin G in wässriger Lösung bis zu 30 Stunden, Procain-Penicillin G in wässriger Lösung bis zu 78 Stunden und Kombinationen von Procain-Penicillin G mit Dihydrostreptomycin bis zu 54 Stunden in der Milch zu finden waren. Tetracycline konnten nach intramuskulärer Gabe von 2 mg/lb 30 Stunden nachgewiesen werden.

Auch COSGROVE und ETGEN (10) berichteten 1960 über die Ausscheidung von Penicillin; die Dosierungen reichten von 3 Mio bis 6 Mio IE/Kuh. Die längste Ausscheidungs-dauer war bei einer Kuh 6 Melkzeiten.

Ein Jahr später verabreichte PROUTY (1961 (55)) an vier Kühe 4 000 IE/lb einer Kombination von Benzathin-Penicillin G und wässrigem Procain-Penicillin G intramuskulär. Die durchschnittliche Höchstkonzentration in der Milch lag bei 0,038 IE/ml nach 12 Stunden. Das Ende der Ausscheidung war nach 48 Stunden erreicht.

SNYDER et al. (65) machten 1961 Versuche mit verschiedenen Penicillinen in unterschiedlicher Dosierung und stellten fest, daß Rückstände nach intramuskulärer Applikation in den meisten Fällen über weniger als 24 Stunden in der Milch nachweisbar waren; die Konzentration der Rückstände war im Vorgemelk gleich hoch wie in der Gesamtmilch.

Die Ausscheidungsdauer von K-Penicillin G in wässriger Suspension gaben CANNON et al. 1962 (9) mit 72 Stunden, diejenige von Procain-Penicillin G in öliger Lösung mit 2% Aluminiummonostearat mit 96 Stunden an. Die Dosierung betrug bei beiden Präparaten 3 000 IE/lb.

ADAM (1) verabreichte 1965 Penicillin und Penicillin-Streptomycin-Kombinationen in Mengen zwischen 6,4 Mio und 25 Mio IE/Tier an 92 mit chronischen Mastitiden behaftete Kühe intramuskulär. Bei 52 Tieren war ein Hemmstoffnachweis mittels des Säuerungstestes möglich. Dauer und Höhe der Ausscheidung waren dosisabhängig. Erst nach 20 Mio gesamtbiologischen Einheiten Penicillin-Streptomycin intramuskulär ist nach ADAM mit einem Milchspiegel bis zu 12 Stunden und nach 25 Mio gesamtbiologischen Einheiten bis zu 24 Stunden in jedem Falle zu rechnen.

HAUKE (25) fand 1965 nach intramuskulärer Verabreichung von 100 000 IE/50 kg eines wässrigen Penicillinpräparates 1 bis 1 1/2 Tage ( 2-3 Melkzeiten ), nach

Applikation von 200 000 gesamtbiologischen Einheiten/50 kg einer öligen Procain-Penicillin G-Streptomycin-Kombination 1 1/2 bis 2 Tage ( 3-4 Melkzeiten ) Hemmstoffe in der Milch.

Im gleichen Jahr verglich SCHIPPER (1965 (59)) die Ausscheidungsverhältnisse von fünf verschiedenen Penicillinen in der Dosierung von 6 000 IE/lb und stellte fest, daß Penethamat ( Benzyl-Penicillin-diäthylamino-äthylesterhydrojodid ) nahezu viermal höhere Milchspiegel hervorrief als K-, Na-, Procain- und Benzathin-Penicillin. Dieses Penicillin erreichte nach 8 Stunden eine Ausscheidungshöhe von 0,464 IE/ml und war 48 Stunden in der Milch nachzuweisen.

EDWARDS (14) injizierte 1966 Procain-Penicillin und Penethamat in wässriger Suspension oder öligem Emulsion. Penethamat verursachte zehnmal höhere Konzentrationen in Milch als Procain-Penicillin.

An insgesamt 112 Kühen untersuchte EICHELMANN 1966 (16) die Präparate Elanco<sup>®</sup>-M 200 ( Tylosin ), Mamyzin<sup>®</sup> ( Penethamat ) und Mamyzin<sup>®</sup>-S ( Penethamat + Dihydrostreptomycin ). Die Ausscheidungsdauer und -höhe waren nicht dosisabhängig; kein Präparat wurde über 24 Stunden hinaus in der Milch nachgewiesen.

FRIK und DE KOFF (19) berichteten ebenfalls 1966, daß nach Applikation von 3 Mio IE Na-Penicillin/Tier und 3 Mio IE Procain-Penicillin/Tier nicht länger als 16 Stunden, bei Benzathin-Penicillin dagegen über 52 Stunden Hemmstoffspiegel in der Milch vorhanden waren.

JACOBS und HANSELAAR (34) gaben 1966 die Ausscheidungs-  
dauer nach Verabreichung von 3 Mio IE Procain-Penicil-  
lin und von 3 Mio IE Benethamin-Penicillin mit 3 Melk-  
zeiten, diejenige nach Gabe von 3 Mio IE Benzathin-  
Penicillin, 1,5 g Tetracyclin und 1,5 g Oxytetracyclin  
mit 4 Melkzeiten und die von 5 g Dihydrostreptomycin  
mit 1 Melkzeit an.

MIETH und WILKE (48) erzielten 1966 folgende Ergebnisse:  
24 Stunden dauerte die Hemmstoffausscheidung nach intra-  
muskulärer Injektion von 6 Mio IE Penicillin G, 3 Mio  
gesamtbiologischen Einheiten Penicillin-Streptomycin und  
5 g Tetracyclinen; nach Applikation der Präparate Tardo-  
myocel<sup>®</sup> comp. pro injectione und Tardomyocel<sup>®</sup> pro injec-  
tione ( je 7,5 Mio gesamtbiologische Einheiten ) dauerte  
die Ausscheidung 48 bzw. 144 Stunden. Die bei diesen  
Versuchen erreichte längste Ausscheidungsdauer wurde mit  
144 bzw. 168 Stunden für wässrige bzw. ölige Depot-Peni-  
cillinpräparate mit Dihydrostreptomycin bei einer Dosie-  
rung von 10 Mio gesamtbiologischen Einheiten festgestellt.

Einen Zusammenhang zwischen Dosis und Milchkonzentration  
sowie zwischen Ausscheidungsdauer und Vehikel, nicht  
aber zwischen Ausscheidungsdauer und Dosis, fanden HØGH  
und RASMUSSEN 1966 (30) bei ihren Versuchen mit Leo-  
cillin<sup>®</sup> und Procain-Penicillin. In Öl suspendiertes  
Leocillin<sup>®</sup> ( Penethamat ) zeigte zehn- bis vierzigmal  
höhere Konzentrationen in der Milch als Procain-Peni-  
cillin. Die Ausscheidung von Benzyl-Penicillin nach  
Applikation von Leocillin<sup>®</sup> in Wasser bzw. in Öl dauerte  
56-80 Stunden, bei Procain-Penicillin waren es 104 bzw.  
128 Stunden. Auch nach Verabreichung von je 10 000 IE/kg  
Benzyl-Penicillin an drei aufeinanderfolgenden Tagen  
lag das Ausscheidungsende 56-80 Stunden nach der letz-  
ten Injektion von Leocillin<sup>®</sup>.

Von WAGENSEIL (73) wurde 1967 die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten in der Milch nach intramuskulärer Verabreichung von 5-30 Mio IE/Kuh untersucht. Er konnte Na-Penicillin G bis zu 24 Stunden, Procain-Penicillin und Penethamat bis zu 48 Stunden und N-N-Dibenzyläthylen-diamin-Dibenzyl-Penicillin bis zu 120 Stunden in der Milch nachweisen.

SCHIPPER (60) berichtete 1967 von intramuskulären Versuchen mit mehreren Antibiotika. Von verschiedenen Penicillinen wurde bei gleicher Dosierung ( 6 Mio IE/Tier ) Na-Penicillin G 24 Stunden, K-Penicillin G und Penethamat 36 Stunden und Procain-Penicillin G 48 Stunden ausgeschieden. 6 g Neomycin/Kuh intramuskulär hatten eine Ausscheidung bis 8 Stunden, 6 g Streptomycin/Kuh bis 24 Stunden und 9 g Streptomycin/Kuh bis 36 Stunden post injectionem zur Folge.

Derselbe Autor und seine Mitarbeiter (61) verabreichten 1971 acht verschiedene Penicillin-Kombinationen ( K-, Na-, Benzathin-, Procain-Penicillin und Penethamat ) in wässrigen und öligen Trägersubstanzen. Die Gesamtdosis betrug 6 Mio IE/Tier. Die höchste Konzentration für fast alle Penicilline lag in den 4- und 8-Stunden-Proben. Benzathin- und Procain-Kombinationen wiesen die längste Verweildauer in der Milch auf.

1972 stellten HØGH und RASMUSSEN (31) fest, daß nach intramuskulärer Gabe von Tetracyclinen mit Benzydaminzusatz höhere Antibiotikaspiegel in Blut und Milch auftraten als ohne Benzydamin. Die Ausscheidungsdauer von Tetracyclinen war 72 Stunden nach der Applikation von 8 mg/kg Tetracyclinchlorid beendet.

### 2.2.3. Die Ausscheidung nach intrauteriner Applikation.

Bereits 1950 konnten LIVONI et al. (44) die Ausscheidung von Penicillin in Milch nach intrauteriner Behandlung mit einer Dosis von 1,5 Mio IE mit dem Säuerungstest nachweisen.

PROUTY (55) führte 1962 Versuche mit Procain-Penicillin G und Dihydrostreptomycin durch. Nach Applikation von 1 Mio IE Procain-Penicillin G entweder allein oder in Kombination mit 1 g Dihydrostreptomycin traten Hemmstoffe in der Milch erst 24 Stunden post applicationem auf. Bei höherer Dosierung ( 5 000 IE/lb Procain-Penicillin bzw. 5 000 IE/lb Procain-Penicillin + 5,5 mg/lb Dihydrostreptomycin ) erschienen die Rückstände bereits 12 Stunden nach der Behandlung. Die Ausscheidungsdauer betrug bei beiden Dosierungen 36-48 Stunden.

Intrauterine Verabreichung von 1 Mio IE K-Penicillin G in wässriger Suspension ergab nach CANNON et al. 1962 (9) bei 16,7% der Testtiere meßbare Werte für 27-31 Stunden. Die Höchstwerte lagen in der 1. Melkzeit ( 6 Stunden nach der Behandlung ).

Nach Infusion von Sulfonamiden (77 gr/Kuh) konnten PAAR et al. 1964 (54) bis zu 45 Stunden Rückstände in der Milch finden.

SETTERGREN und THOREN (63) behandelten 1966 vier Kühe intrauterin mit 1 Mio IE Penicillin, 1-2 g Dihydrostreptomycin oder einer Kombination von 500 000 IE Penicillin mit 1 g Streptomycin. Hemmstoffe erschienen in der Milch bereits 2 Stunden nach der Behandlung und konnten etwa bis zu 12 Stunden gefunden werden. Nachweisbare Konzentrationen von Streptomycin allein traten erst nach einer Dosierung von 2,0 g auf.

Nach Untersuchungen von UHLIG (1973 (70)) wurden K- bzw. Na-Penicillin G und Penethamat nach einer intrauterinen Dosis von 5 Mio IE/Tier bis zu 48 Stunden ausgeschieden; auch nach Verabreichung von 1 Mio IE K- bzw. Na-Penicillin G oder Procain-Penicillin G sowie von 250 000 IE Penethamat konnte noch eine Ausscheidung mit der Milch nachgewiesen werden. Die Ausscheidungshöhe und -dauer waren abhängig von der Art des Penicillins, der Dosierung und dem Vehikel; eine höhere Ausscheidung und eine längere Dauer als nach Applikation von öligiger Suspension konnte nach Applikation von wässriger Suspension beobachtet werden.

### 2.3. Die Auswirkung hemmstoffhaltiger Milch auf die molkereiwirtschaftliche Technologie.

Die wirtschaftlichen Schäden, die durch hemmstoffhaltige Milch verursacht werden, beruhen auf einem verzögerten oder aufgehobenem Säuerungsvermögen der für die Herstellung von Milchprodukten benötigten Milchsäurebakterien ( GROSSKLAUS (21) ). Die Antibiotika und Sulfonamide wirken nämlich nicht nur auf die verschiedensten Krankheitserreger, sondern auch auf die in der Milchwirtschaft unentbehrlichen Milchsäurebakterien ( MAIR-WALDBURG (45) ).

Den der milchverarbeitenden Industrie durch Fehlproduktion und Qualitätsminderung infolge säuerungsträger Milch entstehenden jährlichen Schaden bezifferte LIMMER (43) auf 400-500 Millionen DM. Bei großen Milchverarbeitungswerken betrugen die Schäden innerhalb weniger Tage sogar 80 000-100 000 DM ( TERPLAN und ZAADHOF (69), TERPLAN (68) ).

Produktionsschäden treten in erster Linie bei Käse und Sauermilcherzeugnissen sowie bei der Sauerrahmbutterherstellung auf.

In der Käserei kommt es durch die ungenügende Säuerung zu einer schlechten Reifung. Der Geschmack ist fehlerhaft, die Masse bleibt feucht, viskös und voluminös. Die coliformen Keime, die durch Penicillin nicht gehemmt werden, vermehren sich in diesem für sie recht günstigen Milieu und rufen Blähungen und Löcher hervor. In neutralem Milieu vermehren sich schnell Fäulniskeime ( (18), (35), (37), (45), (76) ).

Bei der Joghurtherstellung tritt ebenfalls keine Säuerung ein und die Milch gerinnt nicht ( (18), (45), (76) ).

In der Buttereirei ist die Anwesenheit von Hemmstoffen in der Milch weniger von Bedeutung, da die Butterproduktion - ein physikalisch-chemischer Vorgang, kein fermentativer Vorgang - trotzdem stattfinden kann. Die Störung liegt lediglich in einer unterdrückten Aromabildung; die Qualität und Haltbarkeit der Butter können durch eine falsche Bakterienflora verringert werden ( (18), (35), (45), (76) ).

Eine weitere Wirkung von Hemmstoffen in der Milch ist die Verzögerung der Methylenblau-Reduktaseprobe bis zu 5 Stunden und dadurch die Vortäuschung einer besseren Milchqualität ( (11), (32), (36), (46), (77) ).

Die Empfindlichkeit der einzelnen Milchsäurebakterien wurde von vielen Autoren untersucht. Die nachstehende Tabelle wurde von TERPLAN (68) übernommen und durch weitere Literaturangaben ergänzt ( (23), (46), (51), (53) ).

Tab. 1    Empfindlichkeit von Milchsäurebildnern gegen-  
über verschiedenen Hemmstoffen.

|                        | Str.ther-<br>mophilus | Str.<br>cremoris | Lb.<br>bulgaricus | Butter-<br>säurewecker | Käse-<br>säurewecker |
|------------------------|-----------------------|------------------|-------------------|------------------------|----------------------|
| Sulfonamide<br>mcg/ml  | 1 000,0               | 1 000,0          | 1 000,0           | 10,0                   | 10,0                 |
| Penicillin<br>IE/ml    | 0,01-0,03             | 0,05-0,1         | 0,1-0,6           | 0,017-0,17             | 0,02-0,2             |
| Streptomycin<br>mcg/ml | 0,5-5,0               | -                | 1,0               | 0,1-0,2                | 0,04                 |
| Tetracycline<br>mcg/ml | 0,001-0,1             | -                | 0,3-0,5           | 0,01-0,1               | 0,02-0,25            |
| Chloramphen.<br>mcg/ml | 0,05-0,1              | -                | -                 | 0,1-0,2                | 0,02                 |
| Polymyxin B<br>mcg/ml  | -                     | -                | 1 000,0           | 10,0                   | 100,0                |

#### 2.4. Die Auswirkung hemmstoffhaltiger Milch auf die mensch- liche Gesundheit.

Die Frage, ob Hemmstoffe in der Milch eine Gefahr für den Verbraucher darstellen, ist heute noch nicht eindeutig geklärt. So kommen GROSSKLAUS (21) und WEGENER (77) nach kritischer Auswertung des Schrifttums zu dem Schluß, daß die Berichte über die Folgen des Genusses von antibiotikahaltiger Milch - von einigen Ausnahmen abgesehen - mehr auf Vermutungen als auf abgesicherten Feststellungen basieren.

Auch JACOBS (33) hält die Veröffentlichungen bezüglich der Reaktionen nach Aufnahme penicillinhaltiger Milch durch den Menschen für nicht überzeugend.

Die in der Milch vorhandenen Penicillinmengen sind nach Ansicht von GROSSKLAUS (21), JACOBS (33), KNOTHE (40) und WEGENER (77) nicht in der Lage gesunde Menschen zu sensibilisieren; wohl aber können durch sie bei bereits gegenüber Penicillin sensibilisierten Personen Allergien ausgelöst werden.

93% der 1968 von GOUNELLE (20) befragten Ärzte hielten das Risiko einer Allergie für möglich, dasjenige einer Antibiotikaresistenz wurde von 85% der Befragten bejaht.

Die Anzahl der gegenüber Penicillin sensibilisierten Menschen wird für die USA mit 10% angegeben ( (21), (33), (49), (67), (76), (77) ); gegenüber Streptomycin sollen nach TERPLAN und ZAADHOF (69) 20-65% der Menschen empfindlich sein.

ERSKINE (17) und VICKERS et al. (72) beschrieben drei Fälle von allergischen Dermatitiden, welche durch in der Trinkmilch enthaltenes Penicillin ausgelöst worden waren.

Im Gegensatz zu dem schwer allergetisch wirkenden Penicillin verursachen Streptomycin, Chloramphenicol, Polymyxin und die Tetracycline kaum Allergien ( (26), (40), (46) ).

Als weitere Gefahren nach Genuß hemmstoffhaltiger Milch werden von verschiedenen Autoren ( (21), (35), (46), (64), (67), (69), (77) ) folgende Probleme angeführt:

- a) Resistenzveränderungen pathogener und physiologischer Keime,
- b) Schädigung der Darmflora und dadurch Unterdrückung der Synthese der Vitamine  $B_1$ ,  $B_{12}$  und K. Die möglichen Folgen sind Vitaminmangel bzw. Avitaminosen; und
- c) Vorhandensein antibiotikaresistenter pathogener Keime in unpasteurisierten Milchprodukten.

### 3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

#### 3.1. Material

##### 3.1.1. Versuchstiere

Die Untersuchung auf Hemmstoffausscheidung mit der Milch wurde an insgesamt 166 Kühen vorgenommen. 127 Versuchstiere waren Patienten oder klinikeigene Kühe der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik München, 39 Tiere stammten aus einer schwäbischen Tierarztpraxis. Die Kühe gehörten zu 60% der Rasse Deutsches Fleckvieh an, 20% waren Deutsches Braunvieh und der Rest Deutsche Schwarzbunte, Deutsche Rotbunte und Bastarde. Die Tiere hatten eine Milchleistung zwischen 1/2 und 30 kg pro Tag; das Alter lag zwischen 18 Monaten und 10 Jahren.

##### 3.1.2. Präparate

Es wurden folgende handelsübliche Präparate hinsichtlich ihrer Ausscheidung mit der Milch untersucht:

###### 3.1.2.1. Sulfonamide ( + Trimethoprim )

###### 3.1.2.1.1. Bayrena<sup>®</sup> ( BAYER )

1 ml Lösung enthält

200 mg 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin

###### 3.1.2.1.2. Borgal<sup>®</sup> ( HOECHST )

1 ml Lösung enthält

200 mg Sulfadoxin (= N<sup>1</sup>-(5,6-Dimethoxy-pyrimidin-4-yl)-sulfanilamid)

40 mg Trimethoprim (= 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrimidin)

3.1.2.1.3. Supronal<sup>®</sup>-Emulsion ( BAYER )

1 ml Emulsion enthält

100 mg Marbadal<sup>®</sup> (= Sulfanilthiocarbamidsalz  
des 4-Aminomethyl-benzol-  
sulfonamid)

100 mg Debenal<sup>®</sup>-M (= 2-Sulfanilamido-4-methyl-  
pyrimidin)

3.1.2.2. Antibiotika

3.1.2.2.1. Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung ( SELECTAVET )

1 ml Lösung enthält

200 mg Chloramphenicol

3.1.2.2.2. Chloramphenicol<sup>®</sup>-Suspension ( THERAPOGEN )

1 ml Suspension enthält

200 mg Chloramphenicol

3.1.2.2.3. Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension ( HOECHST )

1 ml Suspension enthält

200 000 IE Procain-Penicillin G

200 000 IE Dihydrostreptomycin-Sulfat

Omnadin

3.1.2.2.4. Paratopen<sup>®</sup> ( GRÜNENTHAL )

1 ml Suspension enthält

200 000 IE Procain-Penicillin G

200 000 IE Dihydrostreptomycin-Sulfat

3.1.2.2.5. Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension

1 ml Suspension enthält ( SELECTAVET )

200 000 IE Procain-Penicillin G

200 mg Dihydrostreptomycin-Base

3.1.2.2.6. Terramycin<sup>®</sup>-Suspension ( PFIZER )

1 ml Suspension enthält  
30 mg Oxytetracyclin-HCl  
10 000 IE Polymyxin B-Sulfat

3.1.2.3. Kombinationspräparate

3.1.2.3.1. Jectamam<sup>®</sup> ( SELECTAVET )

1 ml Suspension enthält  
20 mg Chloramphenicol  
400 IE Polymyxin B  
50 mg Sulfathiazol  
100 mg Sulfadimidin  
1 mg Prednisolon

3.1.2.3.2. Criseometrin<sup>®</sup>-Obletten ( SOC. FARMACEUTICI  
ITALIA )

1 Oblette enthält  
250 mg Chlortetracyclin-HCl  
150 mg Chloramphenicol  
650 mg Dihydrostreptomycin-Sulfat  
1 000 mg 4,4'-Diamino-diphenylsulfon  
2 000 mg Sulfanilguanidin  
1 000 mg Proteolytisches Ferment

3.1.2.3.3. Leukomycin<sup>®</sup>-M-Stäbe ( BAYER )

1 Stab enthält  
500 mg Chloramphenicol  
500 mg Tetracyclin-HCl  
5 000 mg Marbadal<sup>R</sup> (= Sulfanilthiocarbamidsalz  
des 4-Aminomethyl-benzol-  
sulfonamid)

3.1.2.3.4. Uterus-Stäbe ( SELECTAVET )

1 Stab enthält  
500 mg Chlortetracyclin-HCl  
500 mg Chloramphenicol  
3 000 mg Sulfanilamid

3.1.2.3.5. Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäbe ( Versuchspräparat von

BAYER )  
1 Stab enthält  
500 000 bzw. 1 Mio IE Tardomyocel (= N-N'-  
Dibenzylaethylendiamin-  
di-Penicillin G)  
2 250 mg BAY Va 9391 (Chemotherapeutikum  
auf der Basis von Carbamoyl-  
Chinoxalin-di-N-Oxid)

3.2. Methodik

3.2.1. Behandlung der Versuchstiere

Die Indikationen für die Behandlung der einzelnen Tiere waren sehr verschieden: Endometritiden, Geburtsverletzungen, Nachgeburtsverhaltungen und Puerperalstörungen mit und ohne Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Infektionsprophylaxe nach Normal- und Schweregeburten und nach chirurgischen geburtshilflichen Eingriffen, sekundäre Wundheilungen und sonstige Komplikationen nach geburtshilflich-chirurgischen Eingriffen.

Je nach Indikation war die Applikationsart der Chemotherapeutika verschieden, so daß vier Gruppen von Versuchstieren gebildet werden konnten. Die erste dieser vier Gruppen wurde intravenös, die zweite intramuskulär, die dritte intrauterin und die vierte intramuskulär und intrauterin behandelt. Außerdem sind einige Tiere in die Versuche mit einbezogen, welche mehrere Tage hintereinander verschiedene Chemotherapeutika verabreicht bekamen.

### 3.2.2. Milchprobenentnahme

Die Milchproben wurden in den der Behandlung folgenden Melkzeiten genommen, und zwar so lange bis zwei Proben hemmstoffnegativ waren, mindestens aber über 3 Melkzeiten.

Nach Verwerfen des ersten Milchstrahles erfolgte die Entnahme der Milch aus dem Anfangsgemelk für jedes Viertel getrennt. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde die Milch im Kühlschrank aufbewahrt.

Das Melken fand in der Klinik früh gegen 5.30 Uhr und nachmittags gegen 15 Uhr statt, in der Praxis früh gegen 6.30 Uhr und nachmittags gegen 18 Uhr.

### 3.2.3. Hemmstoffnachweis

#### 3.2.3.1. Nährboden und Testkeim

Der Hemmstoffnachweis wurde mit einer mikrobiologischen Methode, dem Lochtest, durchgeführt. Als Nährmedium diente hierzu Difco-Antibiotic Medium 1, der Testkeim war eine Sporensuspension von *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

Die Sporensuspension wurde nach den Anweisungen von GROVE und RANDALL (22) hergestellt: Der Testkeim wurde auf Schrägagar ( Merck Standard I ) überimpft und bebrütet. Mit 5-10 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung wurde das Wachstum eines Schrägagarröhrchens in eine ca. 300 ml Merck Standard I-Agar enthaltende Rouxflasche abgeschwemmt und dort mit sterilen Glasperlen gleichmäßig verteilt. Danach wurde die Rouxflasche 5 Tage bei 37°C bebrütet und dann mit 50 ml steriler Kochsalz-abgeschwemmt. Anschließend wurde die Sporensuspension bei 3 000 U/min zentrifugiert, der flüssige Teil abgegossen, der Rückstand mit 70 ml steriler Kochsalzlösung

gewaschen und dann wieder zentrifugiert. Nach Abgießen des überstehenden Teiles wurden die Sporen wiederum mit ca. 70 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgegossen. Die anschließende Erhitzung der Sporen auf 70°C über 30 Minuten bewirkte die Abtötung der vegetativen Zellen.

Die so gewonnene Sporensuspension wurde auf eine Impfstärke von 0,1 ml/100 ml Nährboden eingestellt und im Kühlschrank aufbewahrt. Sie reichte für alle Versuche aus.

### 3.2.3.2. Herstellung und Beschickung der Platten

Für die Zubereitung der Nährböden wurden 61,0 g Difco-Antibiotic Medium 1 in 2 000 ml Aqua dest. durch Erhitzen gelöst, danach je 400 ml des gelösten Agars in Erlenmeyerkolben abgefüllt und im Autoklaven sterilisiert. Dieser sterile Agar wurde nun entweder gleich weiterverarbeitet oder aber im Kühlschrank aufbewahrt.

Zur Herstellung der Platten wurden je zwei Plexiglasringe mit einem Durchmesser von 19 cm auf plangeschliffene, sterile Glasplatten gelegt, deren Unterlage zuvor waagrecht ausgerichtet worden war. In diese Ringe wurden je 50 ml des flüssigen, bei 69°C beimpften Agars gegossen. Anschließend wurden die Platten für ca. 2 Stunden in den Kühlraum gebracht, damit der Nährboden sich schneller verfestigte.

Nach völligem Erstarren des Agars wurden mit einem ausgeglühten Metallrohr von 11 mm Durchmesser in jedem Ring zwölf Löcher in regelmäßigen Abständen ausgestanzt und die Agarscheibchen mit einer Drahtöse herausgehoben.

Die Beschickung der Platten erfolgte nun dadurch, daß in diese Löcher je 0,1 ml der zu untersuchenden Milch hineinpipettiert wurde. Für jede Viertelgemelksprobe wurden

drei Löcher verwendet. Die anschließende Bebrütungszeit der beschickten Platten betrug 14-18 Stunden bei 37°C.

### 3.2.3.3. Standardreihe und Nachweisgrenzen

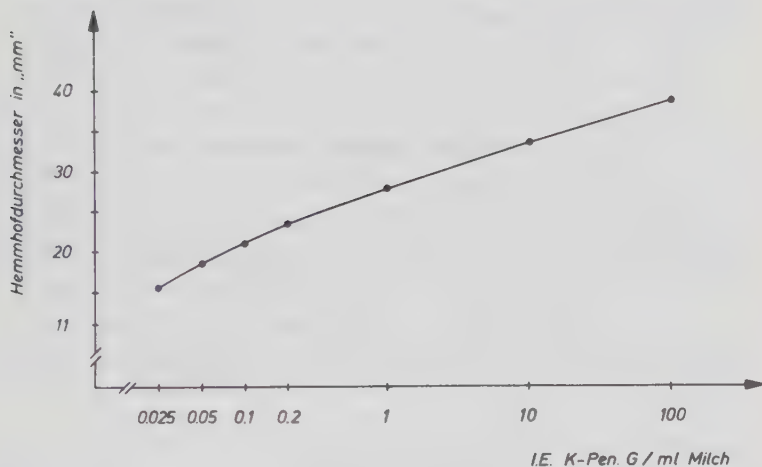
Da bei diesen Untersuchungen in den einzelnen Präparaten eine Mehrzahl an verschiedenen Wirkstoffen enthalten war, wurden lediglich die unteren Nachweisgrenzen der einzelnen Wirkstoffe bestimmt und als Bezugswert für alle Wirkstoffe eine Eichkurve mit K-Penicillin G aufgestellt.

Die Eichkurve wurde folgendermaßen ermittelt: Auf der Analysenwaage wurden 626,6 mg  $\pm$  1 Mio IE K-Penicillin G abgewogen und danach in 10 ml Aqua bidest. gelöst. Durch weitere Verdünnung mit penicillinfreier Milch wurden dann die Konzentrationen von 100; 10; 1; 0,2; 0,1; 0,05; 0,025 und 0,0125 IE/ml Milch hergestellt und mit diesen beimpfte Nährböden beschickt. Für jede Konzentration wurden sechs Löcher ausgetestet.

Als Mittelwert aller Ansätze ergab sich folgende Standardreihe, die in Abb. 1 semilogarithmisch dargestellt ist.

| I.E.K-Pen.G/ml | Hemmhofdurchmesser<br>in mm | Standard-<br>abweichung |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|
| 100            | 38,9                        | $\pm$ 2,6               |
| 10             | 33,7                        | $\pm$ 2,6               |
| 1              | 27,9                        | $\pm$ 2,3               |
| 0,2            | 23,5                        | $\pm$ 1,8               |
| 0,1            | 21,0                        | $\pm$ 1,2               |
| 0,05           | 18,5                        | $\pm$ 1,3               |
| 0,025          | 15,4                        | $\pm$ 1,8               |

Abb. 1 Semilogarithmische Darstellung der Eichkurve.



Die unteren Nachweisgrenzen für die einzelnen Wirkstoffe sind aus Tab. 2 zu ersehen.

Tab. 2 Untere Nachweisgrenzen von einzelnen Wirkstoffen.

| Präparat              | untere Nachweisgrenze |              |
|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Bayrena <sup>®</sup>  | 3 000                 | mcg/ml Milch |
| Borgal <sup>®</sup>   | 20                    | mcg/ml Milch |
| Supronal <sup>®</sup> | 500                   | mcg/ml Milch |
| Penicillin            | 0,025                 | IE/ml Milch  |
| Streptomycin          | 2                     | mcg/ml Milch |
| Chloramphenicol       | 5                     | mcg/ml Milch |
| Tetracyclin           | 0,5                   | mcg/ml Milch |
| Chlortetracyclin      | 0,25                  | mcg/ml Milch |
| Oxytetracyclin        | 0,5                   | mcg/ml Milch |
| Polymyxin B           | 1 000                 | IE/ml Milch  |

#### 3.2.3.4. Auswertung

Zur Auswertung wurden die Durchmesser der um die Löcher herum entstandenen Hemmhöfe in "mm" gemessen und aus den drei Ansätzen der Viertelgemelksproben ( bei der Standardreihe aus sechs Ansätzen ) der Mittelwert genommen. Der Hemmstoffgehalt konnte dann aus der Eichkurve abgelesen werden. Konzentrationen mit Hemmhöfen unter 15,4 mm wurden als Spuren  $\hat{=}$  <0,025 IE/ml gewertet.

Bei der Errechnung des Mittelwertes für die einzelnen Melkzeiten wurden die Hemmhofdurchmesser der Viertelgemelke addiert, dann das arithmetische Mittel gezogen und jetzt erst in IE K-Penicillin G umgerechnet. Fehlende Hemmhöfe gingen mit 11 mm ( Lochdurchmesser ) in die Berechnung ein.

### 3.3. Versuche und Versuchsergebnisse

#### 3.3.1. Die Ausscheidung nach intravenöser Applikation.

In dieser Versuchsgruppe wurden drei Kühe mit 80 ml, fünf Kühe mit 100 ml und zwei Kühe mit 150 ml Bayrena<sup>®</sup> intravenös behandelt. Bei keinem Tier konnten Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden.

#### 3.3.2. Die Ausscheidung nach intramuskulärer Applikation.

Bei dieser Applikationsart wurden an insgesamt 51 Tieren die folgenden Präparate ausgetestet: Borgal<sup>®</sup>, Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung, Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension und Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension.

### 3.3.2.1. Ausscheidung von Borgal<sup>®</sup>.

Es wurden zehn Kühe mit Borgal<sup>®</sup> behandelt. Dabei wurde an vier Kühe 30 ml und an sechs Kühe 40 ml dieses Präparates verabreicht. Meßbare Ergebnisse waren in keinem Falle vorhanden.

### 3.3.2.2. Ausscheidung von Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung.

Mit einer Dosierung von 20 ml Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung konnten bei zehn Versuchstieren ebenfalls keine nachweisbaren Hemmstoffkonzentrationen erreicht werden.

### 3.3.2.3. Ausscheidung von Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension.

Für die Versuche mit diesem Präparat standen insgesamt 21 Kühe zur Verfügung, von denen zehn Tiere mit 15 ml und elf Tiere mit 20 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension behandelt wurden.

3.3.2.3.1. Bei der niedrigeren Dosierung waren die in Tab. 3 aufgeführten Ausscheidungen festzustellen.

Die Milch von acht Kühen ( Nr. 1-8 ) war über 2 Melkzeiten, die von zwei Kühen ( Nr. 9 und 10 ) über 3 Melkzeiten hemmstoffhaltig.

Die Kühe Nr. 1,2,3,9 und 10 wurden ca. 1-3 Stunden, die restlichen Tiere ( Nr. 4-8 ) 12-14 Stunden vor dem nächsten Melken behandelt.

Bis auf Kuh Nr. 2 war bei allen kurz vor der Probenentnahme behandelten Kühen die Hemmstoffausscheidung in der 1. Melkzeit mit penicillin-äquivalenten Konzentrationen zwischen <0,025 und 0,057 IE/ml geringer als in

der 2. Melkzeit, in welcher die Höchstwerte von 0,05 bis 0,113 IE/ml lagen.

Bei Kuh Nr. 1 und bei Nr. 3 war damit die Ausscheidung beendet, während sie bei den Kühen Nr. 9 und Nr. 10 in der 3. Melkzeit fast wieder auf die Ausgangswerte zurückfiel ( 0,036 und 0,034 IE/ml )

Die Kuh Nr. 2 erreichte in der 1. Melkzeit mit 0,047 IE/ml das Maximum, in der 2. Melkzeit waren nur noch Spuren von Hemmstoffen vorhanden.

Die Tiere Nr. 4-8 wiesen in der 1. Melkzeit ihre Höchstwerte auf ( 0,044 bis 0,186 IE/ml ) und endeten in der 2. Melkzeit mit der Ausscheidung von Werten zwischen <0,025 und 0,036 IE/ml.

Tab. 3 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 15 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin® - Suspension (bezogen auf Penicillin-Äquivalenz).

| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                 |      |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ            | 3.MZ | 4.MZ | 5.MZ |
| 1          | A                       | 15                       | 20              | -    | -    | -    |
|            | B                       | 13                       | 20              | -    | -    | -    |
|            | C                       | -                        | 19              | -    | -    | -    |
|            | D                       | -                        | 19              | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 12,5<br><0,025           | 19,5<br>0,066   | -    | -    | -    |
| 2          | A                       | 20                       | 15              | -    | -    | -    |
|            | B                       | 19                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | C                       | 15                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | D                       | 19                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 18,25<br>0,047           | 14,25<br><0,025 | -    | -    | -    |
| 3          | A                       | 18                       | 19              | -    | -    | -    |
|            | B                       | 19                       | 20              | -    | -    | -    |
|            | C                       | 18                       | 20              | -    | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 20              | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 19,0<br>0,057            | 19,75<br>0,070  | -    | -    | -    |
| 4          | A                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | B                       | 18                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | C                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | D                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 19,5<br>0,066            | 14,0<br><0,025  | -    | -    | -    |
| 5          | A                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | B                       | 20                       | -               | -    | -    | -    |
|            | C                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | D                       | 20                       | 14              | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,0<br>0,076            | 13,75<br><0,025 | -    | -    | -    |

Fortsetzung Tab. 3

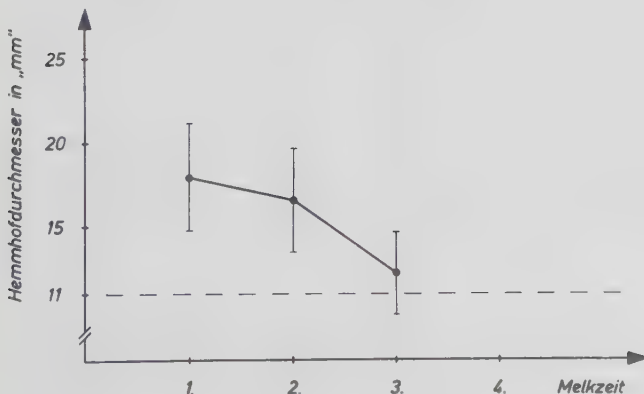
| Kuh<br>Nr. | Viertel                     | Hemmhofdurchmesser in mm |                |                |      |      |
|------------|-----------------------------|--------------------------|----------------|----------------|------|------|
|            |                             | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ           | 4.MZ | 5.MZ |
| 6          | A                           | 18                       | -              | -              | -    | -    |
|            | B                           | 18                       | -              | -              | -    | -    |
|            | C                           | 18                       | 14             | -              | -    | -    |
|            | D                           | 18                       | 14             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>$\pm$ IE/ml | 18,0<br>0,044            | 12,5<br><0,025 | -              | -    | -    |
| 7          | A                           | 24                       | 17             | -              | -    | -    |
|            | B                           | 23                       | 15             | -              | -    | -    |
|            | C                           | 23                       | 16             | -              | -    | -    |
|            | D                           | 23                       | 16             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>$\pm$ IE/ml | 23,25<br>0,186           | 16,0<br>0,029  | -              | -    | -    |
| 8          | A                           | 19                       | 17             | -              | -    | -    |
|            | B                           | 18                       | 17             | -              | -    | -    |
|            | C                           | 20                       | 19             | -              | -    | -    |
|            | D                           | 19                       | 15             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>$\pm$ IE/ml | 19,0<br>0,057            | 17,0<br>0,036  | -              | -    | -    |
| 9          | A                           | 16                       | 22             | 18             | -    | -    |
|            | B                           | 16                       | 22             | 18             | -    | -    |
|            | C                           | 14                       | 21             | 18             | -    | -    |
|            | D                           | 18                       | 21             | 14             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>$\pm$ IE/ml | 16,0<br>0,029            | 21,5<br>0,113  | 17,0<br>0,036  | -    | -    |
| 10         | A                           | 14                       | 17             | 15             | -    | -    |
|            | B                           | 14                       | 20             | 18             | -    | -    |
|            | C                           | 14                       | 19             | 17             | -    | -    |
|            | D                           | 14                       | 18             | 17             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>$\pm$ IE/ml | 14,0<br><0,025           | 18,5<br>0,050  | 16,75<br>0,034 | -    | -    |

Die Mittelwerte aller Milchproben lagen bei 18,0 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von 0,044 IE/ml für die erste Melkzeit, bei 16,6 mm  $\pm$  0,033 IE/ml für die zweite Melkzeit und bei 12,3 mm  $\pm$  <0,025 IE/ml für die dritte Melkzeit. Sie sind aus Tab. 4 zu ersehen und in Abb. 2 dargestellt.

Tab. 4    Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 15 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 40                   | 1.       | 18,0                                        | $\pm$ 3,2          |
| 40                   | 2.       | 16,6                                        | $\pm$ 3,1          |
| 40                   | 3.       | 12,3                                        | $\pm$ 2,5          |
| 40                   | 4.       | -                                           | -                  |

Abb. 2    Graphische Darstellung von Tab. 4



3.3.2.3.2. Die Behandlung mit der höheren Dosierung ( 20 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension ) brachte die in Tab. 5 zusammengestellten Ergebnisse.

Von den elf Tieren schieden drei Kühe ( Nr. 11, 12 und 13 ) über 2 Melkzeiten und acht Kühe ( Nr. 14-21 ) über drei Melkzeiten Hemmstoffe aus.

Bei denjenigen Tieren, die zwischen 2 und 5 Stunden vor der Milchprobenentnahme behandelt worden waren - es waren dies die Kühe Nr.11,14,15,16 und 17 - fand die Ausscheidung in der 1. Melkzeit mit den niedrigsten Hemmstoffkonzentrationen an (  $<0,025 - 0,053$  IE/ml Penicillin-Äquivalenz ); in der darauffolgenden Probe erreichte sie ihre Höchstwerte von  $<0,025 - 0,186$  IE/ml und war dann bei Kuh Nr. 11 beendet, während sie bei den Kühen Nr. 14-17 zur 3. Melkzeit hin auf Werte von  $<0,025 - 0,057$  IE/ml abfiel. In den darauffolgenden Melkzeiten konnten keine Ausscheidungen mehr festgestellt werden.

Die Kühe Nr. 12,13 und 18-21 wurden zwischen 5 und 14 Stunden vor dem Melken in den Versuch genommen und zeigten die höchsten Ausscheidungen in der 1. Melkzeit. Die Werte lagen zwischen 0,040 und 0,163 IE/ml. Bei den Kühen Nr. 12 und Nr. 13 war nach einem Absinken der Werte auf  $<0,025$  bzw. 0,063 IE/ml in der zweiten Melkzeit die Ausscheidung beendet.

Die Kühe Nr. 18-21 hatten einen nachweisbaren Hemmstoffspiegel bis zur 3. Melkzeit, der außer bei Kuh Nr. 20 kontinuierlich von der 1. bis zur 3. Melkzeit abgesunken war. In der 3. Melkzeit waren noch Werte zwischen  $<0,025$  und  $0,057$  IE/ml vorhanden.

Tab. 5 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 20 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin® - Suspension ( bezogen auf Penicillin-Äquivalenz ).

| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |               |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|---------------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ          | 4.MZ | 5.MZ |
| 11         | A                       | 16                       | 18             | -             | -    | -    |
|            | B                       | 16                       | 18             | -             | -    | -    |
|            | C                       | 15                       | 17             | -             | -    | -    |
|            | D                       | 16                       | 18             | -             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 15,75<br>0,027           | 17,75<br>0,042 | -             | -    | -    |
| 12         | A                       | 22                       | 16             | -             | -    | -    |
|            | B                       | 23                       | 14             | -             | -    | -    |
|            | C                       | 22                       | 16             | -             | -    | -    |
|            | D                       | 24                       | 14             | -             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 22,75<br>0,163           | 15,0<br><0,025 | -             | -    | -    |
| 13         | A                       | 19                       | 16             | -             | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 17             | -             | -    | -    |
|            | C                       | 20                       | 17             | -             | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 18             | -             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,25<br>0,080           | 17,0<br>0,036  | -             | -    | -    |
| 14         | A                       | 14                       | 19             | 16            | -    | -    |
|            | B                       | 14                       | 18             | 17            | -    | -    |
|            | C                       | 14                       | 19             | 16            | -    | -    |
|            | D                       | 14                       | 18             | 17            | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 14,0<br><0,025           | 18,5<br>0,050  | 16,5<br>0,032 | -    | -    |
| 15         | A                       | 19                       | 23             | 18            | -    | -    |
|            | B                       | 20                       | 23             | 19            | -    | -    |
|            | C                       | 19                       | 23             | 19            | -    | -    |
|            | D                       | 17                       | 24             | 20            | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 18,75<br>0,053           | 23,25<br>0,186 | 19,0<br>0,057 | -    | -    |

Fortsetzung Tab. 5

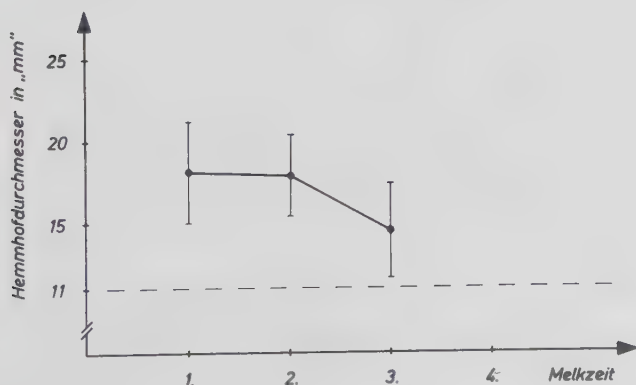
| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                 |                |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ            | 3.MZ           | 4.MZ | 5.MZ |
| 16         | A                       | 14                       | 14              | 14             | -    | -    |
|            | B                       | -                        | 14              | -              | -    | -    |
|            | C                       | 16                       | 14              | 16             | -    | -    |
|            | D                       | 14                       | 17              | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 13,75<br><0,025          | 14,75<br><0,025 | 13,0<br><0,025 | -    | -    |
| 17         | A                       | 14                       | 14              | 15             | -    | -    |
|            | B                       | 17                       | 18              | 15             | -    | -    |
|            | C                       | 16                       | 19              | 17             | -    | -    |
|            | D                       | 14                       | 17              | 17             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 15,25<br><0,025          | 17,0<br>0,036   | 16,0<br>0,029  | -    | -    |
| 18         | A                       | 19                       | 17              | 15             | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 17              | 15             | -    | -    |
|            | C                       | 19                       | 18              | 15             | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 18              | 15             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,0<br>0,076            | 17,5<br>0,040   | 15,0<br><0,025 | -    | -    |
| 19         | A                       | 18                       | 17              | 16             | -    | -    |
|            | B                       | 16                       | 15              | 16             | -    | -    |
|            | C                       | 19                       | 18              | 15             | -    | -    |
|            | D                       | 17                       | 16              | 16             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 17,5<br>0,040            | 16,5<br>0,032   | 15,75<br>0,027 | -    | -    |
| 20         | A                       | 20                       | 20              | 17             | -    | -    |
|            | B                       | 19                       | 20              | 18             | -    | -    |
|            | C                       | 21                       | 21              | 20             | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 20              | 21             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,25<br>0,080           | 20,25<br>0,080  | 19,0<br>0,057  | -    | -    |
| 21         | A                       | 21                       | 19              | 14             | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 19              | 14             | -    | -    |
|            | C                       | 21                       | 20              | 14             | -    | -    |
|            | D                       | 22                       | 20              | 14             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 21,25<br>0,106           | 19,5<br>0,066   | 14,0<br><0,025 | -    | -    |

Die für diese Dosierung errechneten durchschnittlichen Ausscheidungsmengen sind in der folgenden Tab. 6 und Abb. 3 gezeigt. Sie betrugen in der ersten Melkzeit 18,1 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von 0,045 IE/ml, in der zweiten Melkzeit 17,9 mm  $\pm$  0,043 IE/ml und in der dritten Melkzeit 14,5 mm  $\pm$  0,025 IE/ml.

Tab. 6 Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 20 ml Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 44                   | 1.       | 18,1                                        | $\pm$ 3,1          |
| 44                   | 2.       | 17,9                                        | $\pm$ 2,5          |
| 44                   | 3.       | 14,5                                        | $\pm$ 2,9          |
| 44                   | 4.       | -                                           | -                  |

Abb. 3 Graphische Darstellung von Tab. 6



### 3.3.2.4. Ausscheidung von Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension.

Von den zehn Kühen ( siehe Tab. 7 ), die 20 ml Omnamycin forte-Suspension verabreicht bekamen, schieden sieben Kühe ( Nr. 21-28 ) über 3 Melkzeiten und drei Kühe ( Nr. 29-31 ) über 4 Melkzeiten Hemmstoffe mit der Milch aus.

Auch bei diesem Versuch zeigte sich, daß bei kürzerer Zeit zwischen Behandlung und Melken, wie es bei den Kühen Nr. 22-26, 29 und 30 der Fall war, der Hemmstoffspiegel in der 1. Melkzeit niedriger ausfiel als in der 2. Melkzeit, in der wiederum die höchsten penicillin-äquivalenten Werte lagen ( zwischen 0,050 und 0,140 IE/ml ). Ebenso zeigte die 3. Melkzeit ein deutliches Absinken auf Werte zwischen <0,025 und 0,034 IE/ml. Hiermit endete bei den Kühen Nr. 22-26 die Ausscheidung, während die Kühe Nr. 29 und Nr. 30 in der 4. Melkzeit noch kleinere Mengen von <0,025 bzw. 0,030 IE/ml aufwiesen.

Die Kühe Nr. 27, 28 und 31 - sie waren zwischen 10 und 14 Stunden vor der Probenentnahme behandelt worden - hatten ihr Ausscheidungsmaximum in der 1. Melkzeit mit 0,076, 0,175 und 0,100 IE/ml. Ein gleichmäßiger Abfall der Konzentration bis zur 3. Melkzeit war bei den Kühen Nr. 28 und Nr. 31 zu verzeichnen, während bei Kuh Nr. 27 die letzten beiden Werte gleich hoch lagen ( 0,038 IE/ml ).

Die Ausscheidung endete bei den Kühen Nr. 27 und Nr. 28 mit den Werten von <0,025 und 0,038 IE/ml in der 3. Melkzeit, bei Kuh Nr. 31 erst nach der 4. Melkzeit, nachdem die Konzentration von 0,0295 IE/ml in der 3. Melkzeit auf 0,040 IE/ml in der 4. Melkzeit angestiegen war.

Tab. 7 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 20 ml Omnamycin® forte-Suspension (bezogen auf Penicillin-Äquivalenz).

| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |                 |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ            | 4.MZ | 5.MZ |
| 22         | A                       | -                        | 20             | 14              | -    | -    |
|            | B                       | -                        | 20             | 14              | -    | -    |
|            | C                       | -                        | 19             | 14              | -    | -    |
|            | D                       | -                        | 21             | 16              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | -                        | 20,0<br>0,076  | 14,5<br><0,025  | -    | -    |
| 23         | A                       | 18                       | 18             | 14              | -    | -    |
|            | B                       | 18                       | 20             | 15              | -    | -    |
|            | C                       | 17                       | 18             | 16              | -    | -    |
|            | D                       | 17                       | 18             | 14              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 17,5<br>0,040            | 18,5<br>0,050  | 14,75<br><0,025 | -    | -    |
| 24         | A                       | -                        | 20             | 16              | -    | -    |
|            | B                       | 14                       | 20             | 17              | -    | -    |
|            | C                       | 14                       | 20             | 17              | -    | -    |
|            | D                       | 14                       | 20             | 17              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 13,25<br><0,025          | 20,0<br>0,076  | 16,75<br>0,034  | -    | -    |
| 25         | A                       | 17                       | 22             | 16              | -    | -    |
|            | B                       | 17                       | 23             | 17              | -    | -    |
|            | C                       | 19                       | 22             | 16              | -    | -    |
|            | D                       | 18                       | 22             | 16              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 17,75<br>0,042           | 22,25<br>0,140 | 16,25<br>0,030  | -    | -    |
| 26         | A                       | 16                       | 19             | 14              | -    | -    |
|            | B                       | 20                       | 19             | 14              | -    | -    |
|            | C                       | 16                       | 19             | 17              | -    | -    |
|            | D                       | 15                       | 19             | 16              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 16,75<br>0,034           | 19,0<br>0,057  | 15,25<br><0,025 | -    | -    |

Fortsetzung Tab. 7

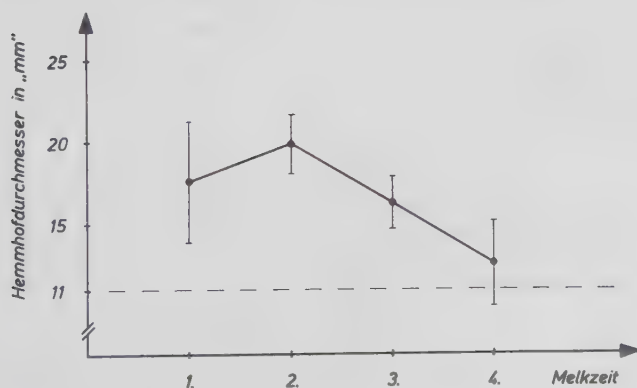
| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |                 |                 |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------------|-----------------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ            | 4.MZ            | 5.MZ |
| 27         | A                       | 20                       | 17             | 18              | -               | -    |
|            | B                       | 19                       | 18             | 17              | -               | -    |
|            | C                       | 22                       | 16             | 18              | -               | -    |
|            | D                       | 19                       | 18             | 16              | -               | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,0<br>0,076            | 17,25<br>0,038 | 17,25<br>0,038  | -               | -    |
| 28         | A                       | 26                       | 23             | 16              | -               | -    |
|            | B                       | 25                       | 22             | 15              | -               | -    |
|            | C                       | 25                       | 23             | 16              | -               | -    |
|            | D                       | 16                       | 17             | 14              | -               | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 23,0<br>0,175            | 21,25<br>0,106 | 15,25<br><0,025 | -               | -    |
| 29         | A                       | 17                       | 21             | 17              | -               | -    |
|            | B                       | 17                       | 20             | 16              | 14              | -    |
|            | C                       | 18                       | 22             | 17              | 17              | -    |
|            | D                       | 18                       | 21             | 17              | 17              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 17,0<br>0,040            | 21,0<br>0,100  | 16,75<br>0,034  | 14,75<br><0,025 | -    |
| 30         | A                       | 17                       | 22             | 20              | 16              | -    |
|            | B                       | 18                       | 21             | 20              | 17              | -    |
|            | C                       | 18                       | 21             | 20              | 16              | -    |
|            | D                       | 19                       | 21             | 19              | 16              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 18,0<br>0,044            | 21,25<br>0,106 | 19,75<br>0,070  | 16,25<br>0,030  | -    |
| 31         | A                       | 21                       | 18             | 16              | 17              | -    |
|            | B                       | 21                       | 18             | 16              | 18              | -    |
|            | C                       | 21                       | 17             | 16              | 17              | -    |
|            | D                       | 21                       | 19             | 16              | 18              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 21,0<br>0,100            | 18,0<br>0,044  | 16,0<br>0,029   | 17,5<br>0,040   | -    |

Die für diese Versuchsgruppe errechneten mittleren Ausscheidungshöhen sind in Tab. 8 und Abb. 4 zusammengestellt. Sie lagen in der ersten Melkzeit bei 17,6 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von 0,040 IE/ml, in der zweiten Melkzeit bei 19,9 mm  $\hat{=}$  0,074 IE/ml, in der dritten Melkzeit bei 16,3 mm  $\hat{=}$  0,030 IE/ml und in der vierten Melkzeit bei 12,6 mm  $\hat{=}$  <0,025 IE/ml.

Tab. 8 Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer Applikation von 20 ml Omnamycin® forte-Suspension.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 40                   | 1.       | 17,6                                        | $\pm 3,7$          |
| 40                   | 2.       | 19,9                                        | $\pm 1,8$          |
| 40                   | 3.       | 16,3                                        | $\pm 1,6$          |
| 40                   | 4.       | 12,6                                        | $\pm 2,6$          |
| 40                   | 5.       | -                                           | -                  |

Abb. 4 Graphische Darstellung von Tab. 8



### 3.3.3. Die Ausscheidung nach intrauteriner Applikation.

An 81 Tieren wurden folgende Präparate untersucht:  
Chloramphenicol<sup>®</sup>-Suspension, Supronal<sup>®</sup>-Emulsion, Terramycin<sup>®</sup>-Suspension, Jectamam<sup>®</sup>, Criseometrin<sup>®</sup>-Obletten, Leukomycin<sup>®</sup>-M-Stäbe, Uterus-Stäbe und Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäbe.  
( Zusammensetzung siehe Seite 27-29 )

#### 3.3.3.1. Präparate ohne nachweisbare Ausscheidung.

In diese Untergruppe können alle oben angeführten Präparate außer den Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäben eingeordnet und zusammen abgehandelt werden, da nach ihrer Applikation bei keinem Tier Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden konnten.

Wieviele Tiere bei den einzelnen Versuchen mit den verschiedenen Präparaten behandelt und welche Dosierungen dabei angewendet wurden, ist in Tab. 9 zusammengestellt. Es wird darauf hingewiesen, daß Chloramphenicol<sup>®</sup>-Suspension und Supronal<sup>®</sup>-Emulsion nicht einzeln, sondern nur kombiniert verabreicht wurden.

Tab. 9 Präparate ohne nachweisbare Hemmstoffausscheidung mit der Milch.

| Präparat                            | Dosis  | Versuchstiere | Ausscheidung |
|-------------------------------------|--------|---------------|--------------|
| Chloramphenicol <sup>®</sup> -Susp. | 5 ml   | 11            | -            |
| + Supronal <sup>®</sup> -Emulsion   | 15 ml  |               |              |
| Terramycin <sup>®</sup> -Suspension | 20 ml  | 10            | -            |
| Jectamam <sup>®</sup>               | 50 ml  | 4             | -            |
|                                     | 100 ml | 3             | -            |
|                                     | 200 ml | 3             | -            |
| Criseometrin <sup>®</sup> -Obletten | 2 Obl. | 5             | -            |
|                                     | 3 Obl. | 5             | -            |
| Leukomycin <sup>®</sup> -M-Stäbe    | 2 St.  | 5             | -            |
|                                     | 3 St.  | 5             | -            |
| Uterus-Stäbe                        | 2 St.  | 5             | -            |
|                                     | 3 St.  | 5             | -            |

### 3.3.3.2. Ausscheidung nach Applikation von Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäben.

Da es sich bei diesem Präparat um ein Versuchspräparat der Firma BAYER handelte, wurden drei verschiedene Dosierungen, welche zum Teil für praxisübliche Zwecke etwas hoch lagen, an je sechs Tieren geprüft.

Die verwendeten Dosierungen betrugen:

1. 5 Stäbe ( je Stab 1 Mio Tardomyocel + 2 250 mg BAY Va 9391 )
2. 6 Stäbe ( je Stab 500 000 IE Tardomyocel + 2 250 mg BAY Va 9391 ) und
3. 3 Stäbe ( je Stab 500 000 IE Tardomyocel + 2 250 mg BAY Va 9391 ).

3.3.3.2.1. Bei der Auswertung der Versuche konnten nachstehende Ergebnisse festgestellt werden: Von den sechs Tieren ( Tab. 10, Kuh Nr. 32-37 ), die mit 5 Mio IE Tardomyocel behandelt wurden, schieden zwei Tiere ( Kuh Nr. 33 und Nr. 34 ) keine Hemmstoffe, ein Tier ( Nr. 32 ) in der 1. Melkzeit Spuren von Hemmstoffen und die Kühe Nr. 35-37 hohe Konzentrationen von Hemmstoffen über 2 bzw. 3 Melkzeiten aus.

Bei allen diesen Tieren lag eine Nachgeburtserhaltung vor. Bei den Kühen Nr. 33 und Nr. 34 konnte die Nachgeburt vor Applikation der Stäbe nicht und bei Kuh Nr. 32 nur unvollständig abgelöst werden, während bei den Kühen Nr. 35-37 die Nachgeburt vollständig abgenommen werden konnte.

Die letztgenannten drei Tiere erreichten penicillin-äquivalente Maximalwerte von 0,130 IE/ml ( Kuh Nr. 35 in der 1. Melkzeit ), 0,053 IE/ml ( Kuh Nr. 36 in der 1. Melkzeit ) und 0,057 IE/ml ( Kuh Nr. 37 in der 2. Melkzeit ).

Nur in der Milch von Kuh Nr. 37 war in der 3. Melkzeit noch ein Hemmstoffspiegel von 0,042 IE/ml vorhanden.

Tab. 10 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intra-uteriner Applikation von 5 Mio I.E. Tardomyocel in Form von Stäben (bezogen auf Penicillin-Äquivalenz).

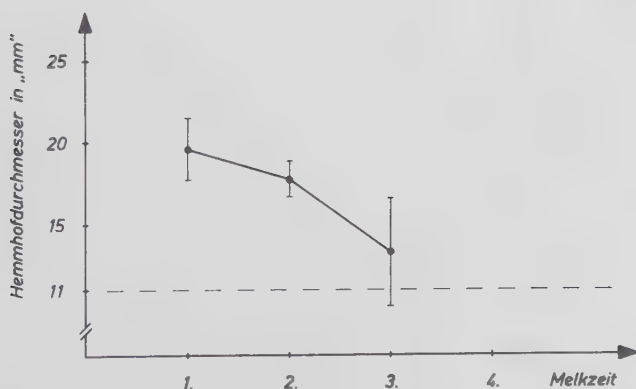
| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm            |                |                |      |      |
|------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                                | 2.MZ           | 3.MZ           | 4.MZ | 5.MZ |
| 32         | A                       | 14                                  | -              | -              | -    | -    |
|            | B                       | 15                                  | -              | -              | -    | -    |
|            | C                       | 15                                  | -              | -              | -    | -    |
|            | D                       | 15                                  | -              | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 14,75<br><0,025                     | -              | -              | -    | -    |
| 33         |                         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                |                |      |      |
| 34         |                         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                |                |      |      |
| 35         | A                       | 22                                  | 16             | -              | -    | -    |
|            | B                       | 22                                  | 16             | -              | -    | -    |
|            | C                       | 22                                  | 18             | -              | -    | -    |
|            | D                       | 22                                  | 17             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 22,0<br>0,130                       | 16,75<br>0,034 | -              | -    | -    |
| 36         | A                       | 20                                  | 17             | -              | -    | -    |
|            | B                       | 18                                  | 18             | -              | -    | -    |
|            | C                       | 19                                  | 17             | -              | -    | -    |
|            | D                       | 18                                  | 18             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 18,75<br>0,053                      | 17,5<br>0,040  | -              | -    | -    |
| 37         | A                       | 17                                  | 19             | 18             | -    | -    |
|            | B                       | 19                                  | 19             | 18             | -    | -    |
|            | C                       | 18                                  | 19             | 17             | -    | -    |
|            | D                       | 18                                  | 19             | 18             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 18,0<br>0,044                       | 19,0<br>0,057  | 17,75<br>0,042 | -    | -    |

Die für die Kühe Nr. 35-37 errechnete durchschnittliche Ausscheidungs menge betrug in der ersten Melkzeit 19,6 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von 0,068 IE/ml, in der zweiten Melkzeit 17,8 mm  $\pm$  0,043 IE/ml und in der dritten Melkzeit 13,3 mm  $\pm$  <0,025 IE/ml. Sie ist aus Tab. 11 zu ersehen und in Abb. 5 dargestellt.

Tab. 11 Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intrauteriner Applikation von 5 Mio I.E. Tardomyocel in Form von Stäben.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 12                   | 1.       | 19,6                                        | $\pm$ 1,9          |
| 12                   | 2.       | 17,8                                        | $\pm$ 1,1          |
| 12                   | 3.       | 13,3                                        | $\pm$ 3,3          |
| 12                   | 4.       | -                                           | -                  |

Abb. 5 Graphische Darstellung von Tab. 11



3.3.3.2.2. Bei der mittleren Dosierung von 3 Mio IE Tardomyocel konnte bei einer Kuh ( Nr. 38 ) ein Hemmstoffspiegel in der Milch über 2 Melkzeiten, bei vier Kühen ( Nr. 39-42 ) über 3 Melkzeiten und bei Kuh Nr. 43 über 4 Melkzeiten festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind in Tab. 12 aufgeführt.

Der Behandlungszeitpunkt lag bei den Tieren Nr. 38-41 zwischen 1 und 7 Stunden und bei den anderen beiden Tieren ( Nr. 42 und Nr. 43 ) zwischen 12 und 13 Stunden vor der 1. Melkzeit.

Außer der Kuh Nr. 42 zeigten alle Tiere in der 1. Melkzeit Hemmstoffspiegel von  $<0,025$  IE/ml Penicillin-Äquivalenz, die dann bei den Kühen Nr. 39, 40, 41 und 43 in der 2. Melkzeit auf Höchstwerte zwischen 0,032 und 0,076 IE/ml anstiegen und zur 3. Melkzeit hin wieder auf Konzentrationen zwischen  $<0,025$  und 0,044 IE/ml abfielen. Nur die Kuh Nr. 43 zeigte dann in der 4. Melkzeit noch Spuren von Hemmstoffen in der Milch.

Die Ausscheidung bei Kuh Nr. 42 fing mit einer Höchstkonzentration von 0,086 IE/ml in der 1. Melkzeit an, in der 2. Melkzeit sank sie dann auf 0,066 IE/ml und endete in der 3. Melkzeit mit einem Wert von  $<0,025$  IE/ml.

Tab. 12 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intra-uteriner Applikation von 3 Mio I.E. Tardomyocel in Form von Stäben (bezogen auf Penicillin-Äquivalenz).

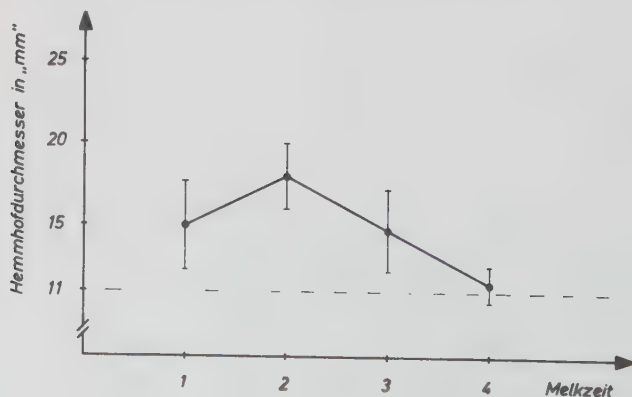
| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |                 |                |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|-----------------|----------------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ            | 4.MZ           | 5.MZ |
| 38         | A                       | 15                       | 16             | -               | -              | -    |
|            | B                       | -                        | 14             | -               | -              | -    |
|            | C                       | 16                       | 15             | -               | -              | -    |
|            | D                       | 15                       | 15             | -               | -              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 14,25<br><0,025          | 15,0<br><0,025 | -               | -              | -    |
| 39         | A                       | 13                       | 17             | 14              | -              | -    |
|            | B                       | 13                       | 17             | 14              | -              | -    |
|            | C                       | 13                       | 18             | 14              | -              | -    |
|            | D                       | 13                       | 14             | -               | -              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 13,0<br><0,025           | 16,5<br>0,032  | 13,25<br><0,025 | -              | -    |
| 40         | A                       | 14                       | 20             | 18              | -              | -    |
|            | B                       | 14                       | 20             | 18              | -              | -    |
|            | C                       | 14                       | 20             | 18              | -              | -    |
|            | D                       | 15                       | 20             | 18              | -              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 14,25<br><0,025          | 20,0<br>0,076  | 18,0<br>0,044   | -              | -    |
| 41         | A                       | 15                       | 20             | 17              | -              | -    |
|            | B                       | 14                       | 19             | 15              | -              | -    |
|            | C                       | 14                       | 20             | 13              | -              | -    |
|            | D                       | 14                       | 17             | 13              | -              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 14,25<br><0,025          | 19,0<br>0,057  | 14,5<br><0,025  | -              | -    |
| 42         | A                       | 20                       | 19             | 14              | -              | -    |
|            | B                       | 20                       | 19             | 14              | -              | -    |
|            | C                       | 21                       | 20             | 15              | -              | -    |
|            | D                       | 21                       | 20             | 15              | -              | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,5<br>0,086            | 19,5<br>0,066  | 14,5<br><0,025  | -              | -    |
| 43         | A                       | 14                       | 18             | 17              | 14             | -    |
|            | B                       | 14                       | 18             | 17              | 14             | -    |
|            | C                       | 14                       | 17             | 17              | 14             | -    |
|            | D                       | 13                       | 18             | 17              | 14             | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 13,75<br><0,025          | 17,75<br>0,042 | 17,0<br>0,036   | 14,0<br><0,025 | -    |

Die Mittelwerte für diese Gruppe ergaben für die erste Melkzeit eine Ausscheidungshöhe von 15,0 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von  $<0,025$  IE/ml, für die zweite Melkzeit von  $18,0 \text{ mm} \pm 0,044$  IE/ml, für die dritte Melkzeit von  $14,7 \text{ mm} \pm <0,025$  IE/ml und für die vierte Melkzeit von  $11,5 \text{ mm} \pm <0,025$  IE/ml. Sie sind aus Tab. 13 und Abb. 6 ersichtlich.

Tab. 13 Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intrauteriner Applikation von 3 Mio I.E. Tardomyocel in Form von Stäben.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 24                   | 1.       | 15,0                                        | $\pm 2,7$          |
| 24                   | 2.       | 18,0                                        | $\pm 2,0$          |
| 24                   | 3.       | 14,7                                        | $\pm 2,5$          |
| 24                   | 4.       | 11,5                                        | $\pm 1,1$          |
| 24                   | 5.       | -                                           | -                  |

Abb. 6 Graphische Darstellung von Tab. 13



3.3.3.2.3. Nach intrauteriner Verabreichung von 1,5 Mio IE Tardomyocel ( siehe Tab. 14 ) konnten nur bei Kuh Nr. 44 und Nr. 45 Hemmstoffe in der Milch nachgewiesen werden und zwar jeweils in der 2.Melkzeit und in penicillin-äquivalenten Konzentrationen von <0,025 und 0,057 IE/ml.

Die Milch der restlichen vier Versuchstiere ( Nr. 46-49 ) war über 5 Melkzeiten hemmstoffnegativ.

Tab. 14 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intrauteriner Applikation von 1,5 Mio I.E. Tardomyocel in Form von Stäben (bezogen auf Penicillin-Äquivalenz).

| Kuh<br>Nr. | Viertel                             | Hemmhofdurchmesser in mm |                |      |      |      |
|------------|-------------------------------------|--------------------------|----------------|------|------|------|
|            |                                     | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ | 4.MZ | 5.MZ |
| 44         | A                                   | -                        | 15             | -    | -    | -    |
|            | B                                   | -                        | 15             | -    | -    | -    |
|            | C                                   | -                        | 15             | -    | -    | -    |
|            | D                                   | -                        | 15             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml             | -                        | 15,0<br><0,025 | -    | -    | -    |
| 45         | A                                   | -                        | 19             | -    | -    | -    |
|            | B                                   | -                        | 19             | -    | -    | -    |
|            | C                                   | -                        | 19             | -    | -    | -    |
|            | D                                   | -                        | 19             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml             | -                        | 19,0<br>0,057  | -    | -    | -    |
| 46         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                          |                |      |      |      |
| 47         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                          |                |      |      |      |
| 48         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                          |                |      |      |      |
| 49         | keine meßbare Hemmstoffausscheidung |                          |                |      |      |      |

### 3.3.4. Die Ausscheidung nach intramuskulärer und intrauteriner Applikation.

Diese Gruppe besteht aus zehn Kühen, die nach Kaiserschnitt 12,5 ml Paratopen<sup>®</sup> intramuskulär und 2 Uterus-Stäbe verabreicht bekamen. Dieselbe Behandlung wurde am darauffolgenden Tag wiederholt und danach die erste Milchprobe genommen.

Aus Tab. 15 ist ersichtlich, daß bei neun Tieren dieser Gruppe ( Kuh Nr. 50-58 ) die Höchstkonzentrationen zwischen 0,070 und 0,500 IE/ml Penicillin-Äquivalenz in der 1. Melkzeit lagen.

Nur ein Tier ( Kuh Nr. 59 ) hatte in der 1. Melkzeit mit 0,057 IE/ml eine geringere Ausscheidung als in der 2. Melkzeit, in welcher ein Wert von 0,061 IE/ml vorlag.

Die Kühe Nr. 50-55 erreichten in der 2. Melkzeit Hemmstoffkonzentrationen zwischen <0,025 und 0,066 IE/ml, die gleichzeitig die Endwerte darstellten, während die Kühe Nr. 56-58 in der 2. Melkzeit Hemmstoffspiegel zwischen 0,030 und 0,076 IE/ml aufwiesen und erst in der 3. Melkzeit ebenso wie Kuh Nr. 59 auf Endwerte zwischen <0,025 und 0,032 IE/ml absanken.

Tab. 15 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer und intrauteriner Applikation von 12,5 ml Paratopen<sup>®</sup> und 2 Uterusstäben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ( bezogen auf Penicillin-Äquivalenz ).

| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |      |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ | 4.MZ | 5.MZ |
| 50         | A                       | 21                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | B                       | 20                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | C                       | 19                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | D                       | 19                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 19,75<br>0,070           | 16,0<br>0,029  | -    | -    | -    |
| 51         | A                       | 22                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | B                       | 23                       | 17             | -    | -    | -    |
|            | C                       | 23                       | 19             | -    | -    | -    |
|            | D                       | 23                       | 19             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 22,75<br>0,163           | 17,75<br>0,042 | -    | -    | -    |
| 52         | A                       | 22                       | 20             | -    | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 20             | -    | -    | -    |
|            | C                       | 24                       | 19             | -    | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 19             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 22,0<br>0,130            | 19,5<br>0,066  | -    | -    | -    |
| 53         | A                       | 22                       | 17             | -    | -    | -    |
|            | B                       | 22                       | 17             | -    | -    | -    |
|            | C                       | 20                       | 15             | -    | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 16             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 21,25<br>0,106           | 16,25<br>0,030 | -    | -    | -    |
| 54         | A                       | 22                       | 18             | -    | -    | -    |
|            | B                       | 23                       | 18             | -    | -    | -    |
|            | C                       | 22                       | 17             | -    | -    | -    |
|            | D                       | 23                       | 17             | -    | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 22,5<br>0,150            | 17,5<br>0,040  | -    | -    | -    |

Fortsetzung Tab. 15

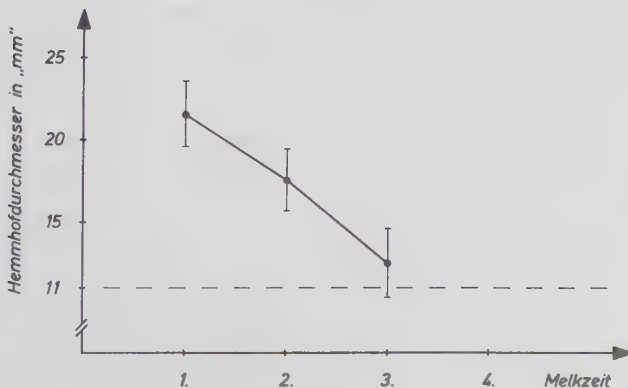
| Kuh<br>Nr. | Viertel                 | Hemmhofdurchmesser in mm |                |                |      |      |
|------------|-------------------------|--------------------------|----------------|----------------|------|------|
|            |                         | 1.MZ                     | 2.MZ           | 3.MZ           | 4.MZ | 5.MZ |
| 55         | A                       | 21                       | 16             | -              | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 14             | -              | -    | -    |
|            | C                       | 21                       | 15             | -              | -    | -    |
|            | D                       | 20                       | 15             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,75<br>0,092           | 15,0<br><0,025 | -              | -    | -    |
| 56         | A                       | 26                       | 21             | 13             | -    | -    |
|            | B                       | 26                       | 17             | -              | -    | -    |
|            | C                       | 26                       | 19             | 15             | -    | -    |
|            | D                       | 26                       | 15             | -              | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 26,0<br>0,500            | 18,0<br>0,044  | 12,5<br><0,025 | -    | -    |
| 57         | A                       | 23                       | 17             | 15             | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 17             | 15             | -    | -    |
|            | C                       | 21                       | 15             | 14             | -    | -    |
|            | D                       | 19                       | 16             | 14             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 21,0<br>0,100            | 16,25<br>0,030 | 14,5<br><0,025 | -    | -    |
| 58         | A                       | 20                       | 20             | 17             | -    | -    |
|            | B                       | 21                       | 20             | 16             | -    | -    |
|            | C                       | 21                       | 20             | 17             | -    | -    |
|            | D                       | 21                       | 20             | 16             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 20,75<br>0,092           | 20,0<br>0,076  | 16,5<br>0,032  | -    | -    |
| 59         | A                       | 19                       | 20             | 15             | -    | -    |
|            | B                       | 18                       | 20             | 15             | -    | -    |
|            | C                       | 20                       | 19             | 15             | -    | -    |
|            | D                       | 19                       | 18             | 15             | -    | -    |
|            | Durchschnitt<br>± IE/ml | 19,0<br>0,057            | 19,25<br>0,061 | 15,0<br><0,025 | -    | -    |

In Tab. 16 und Abb. 7 ist der Durchschnitt dargestellt, welcher in der ersten Melkzeit 21,6 mm, das entspricht einer Penicillin-Äquivalenz von 0,117 IE/ml, in der zweiten Melkzeit 17,6 mm  $\pm$  0,040 IE/ml und in der dritten Melkzeit 12,5 mm  $\pm$  <0,025 IE/ml betrug.

Tab. 16 Durchschnittliche Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach intramuskulärer und intrauteriner Applikation von 12,5 ml Paratopen<sup>®</sup> und 2 Uterusstäben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

| Anzahl der Viertel n | Melkzeit | Durchschnittlicher Hemmhofdurchmesser in mm | Standardabweichung |
|----------------------|----------|---------------------------------------------|--------------------|
| 40                   | 1.       | 21,6                                        | $\pm$ 2,0          |
| 40                   | 2.       | 17,6                                        | $\pm$ 1,9          |
| 40                   | 3.       | 12,5                                        | $\pm$ 2,1          |
| 40                   | 4.       | -                                           | -                  |

Abb. 7 Graphische Darstellung von Tab. 16



### 3.3.5. Die Ausscheidung nach mehrmaliger Applikation von verschiedenen Chemotherapeutika.

In dieser Gruppe sind Tiere zusammengefaßt, die nach einmaliger Behandlung entweder keine Besserung oder sogar eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes zeigten und somit weiter unter Antibiotika- bzw. Sulfonamidschutz gestellt werden mußten. Da in der Praxis solche Fälle häufiger auftreten, soll an dieser Stelle auch kurz über diese Untersuchungen berichtet werden. Einzelheiten können aus Tab. 17 entnommen werden.

Es ließ sich nicht sicher feststellen, ob sich die einzelnen Präparate in ihrer Ausscheidungshöhe und -dauer verstärkten. Was die Ausscheidungshöhe betrifft, so konnte folgendes ermittelt werden: Der in den Gruppen 1-3, d.h. bei den Versuchen mit einmaliger Verabreichung von einzelnen Präparaten erreichte höchste penicillin-äquivalente Wert von 0,186 IE/ml ( Kuh Nr. 7 und Nr. 15 ) wurde von den Kühen Nr. 64-67, 70 und 72 übertroffen, während die anderen Tiere ( Nr. 60-63, 68, 69, 71 und 73 ) entweder niedrigere oder gleiche Höchstwerte zeigten.

Die Ausscheidungsdauer nach der letzten Behandlung erfolgte nur bei Kuh Nr. 67 über 5 Melkzeiten. Alle anderen Tiere schieden wie bei den Gruppen 1-3 höchstens noch 4 Melkzeiten nach der letzten Behandlung Hemmstoffe mit der Milch aus.

Tab. 17 Hemmstoffausscheidung mit der Milch nach mehrmaliger Behandlung mit verschiedenen Chemotherapeutika.

( Erläuterung zu "Behandlung" siehe Schluß der Tabelle )

| Kuh<br>Nr. | Behandlung | MZ | Hemmhofdurchmesser<br>in mm |    |    |    | Durchschnitt<br>in IE/ml<br>Pen-Äquivalenz |
|------------|------------|----|-----------------------------|----|----|----|--------------------------------------------|
|            |            |    | A                           | B  | C  | D  |                                            |
| 60         | c+e+i →    | 1. | 23                          | 22 | 23 | 22 | 0,150                                      |
|            | f →        | 2. | 19                          | 19 | 19 | 17 | 0,050                                      |
|            |            | 3. | 14                          | 14 | 14 | 14 | <0,025                                     |
|            |            | 4. | -                           | -  | -  | -  | -                                          |
| 61         | c+g →      | 1. | 20                          | 20 | 19 | 19 | 0,066                                      |
|            | a →        | 2. | 18                          | 19 | 19 | 19 | 0,054                                      |
|            |            | 3. | 15                          | 15 | 16 | 15 | <0,025                                     |
|            |            | 4. | 17                          | 16 | 16 | 15 | 0,029                                      |
|            |            | 5. | -                           | -  | -  | -  | -                                          |
| 62         | b →        | 1. | 17                          | 16 | 17 | 17 | 0,034                                      |
|            |            | 2. | 19                          | 19 | 18 | 20 | 0,057                                      |
|            | c →        | 3. | 20                          | 17 | 20 | 18 | 0,054                                      |
|            |            | 4. | 17                          | 17 | 17 | 17 | 0,036                                      |
|            |            | 5. | 18                          | 18 | 18 | 18 | 0,044                                      |
|            |            | 6. | 14                          | 14 | 14 | 14 | <0,025                                     |
|            |            | 7. | -                           | -  | -  | -  | -                                          |
| 63         | b+i+g →    | 1. | 19                          | 16 | -  | -  | <0,025                                     |
|            |            | 2. | 20                          | 16 | 19 | 20 | 0,054                                      |
|            | c →        | 3. | 20                          | 18 | 19 | 19 | 0,057                                      |
|            |            | 4. | 22                          | 22 | 23 | 23 | 0,150                                      |
|            | d →        | 5. | 22                          | 22 | 22 | 22 | 0,130                                      |
|            |            | 6. | 15                          | 15 | 18 | 18 | 0,032                                      |
|            |            | 7. | -                           | -  | -  | -  | -                                          |

Fortsetzung Tab. 17

| Kuh<br>Nr. | Behandlung | MZ | Hemmhofdurchmesser<br>in mm |    |    |    | Durchschnitt<br>in IE/ml |
|------------|------------|----|-----------------------------|----|----|----|--------------------------|
|            |            |    | A                           | B  | C  | D  | Pen-Äquivalenz           |
| 64         | a+h →      | 1. | 25                          | 24 | 23 | 23 | 0,220                    |
|            | a →        | 2. | 22                          | 21 | 22 | 21 | 0,113                    |
|            |            | 3. | 21                          | 21 | 21 | 20 | 0,092                    |
|            | k →        | 4. | 20                          | 19 | 19 | 18 | 0,057                    |
|            |            | 5. | -                           | -  | -  | -  | -                        |
| 65         | b+i →      | 1. | 24                          | 24 | 23 | 25 | 0,240                    |
|            |            | 2. | 23                          | 22 | 21 | 23 | 0,140                    |
|            | a →        | 3. | 22                          | 23 | 23 | 23 | 0,162                    |
|            |            | 4. | 20                          | 21 | 20 | 20 | 0,080                    |
|            |            | 5. | 16                          | 16 | 16 | 16 | 0,029                    |
|            |            | 6. | -                           | -  | -  | -  | -                        |
| 66         | b+l →      | 1. | 25                          | 26 | 25 | 26 | 0,415                    |
|            |            | 2. | 24                          | 24 | 24 | 24 | 0,240                    |
|            | b →        | 3. | 21                          | 22 | 23 | 23 | 0,140                    |
|            |            | 4. | 22                          | 22 | 22 | 22 | 0,130                    |
|            |            | 5. | 21                          | 15 | 19 | 18 | 0,047                    |
|            |            | 6. | 16                          | 15 | 15 | 15 | 0,025                    |
|            |            | 7. | -                           | -  | -  | -  | -                        |
| 67         | b+i →      | 1. | 24                          | 24 | 24 | 24 | 0,130                    |
|            | a →        | 2. | 25                          | 25 | 26 | 25 | 0,380                    |
|            |            | 3. | 24                          | 24 | 24 | 24 | 0,240                    |
|            |            | 4. | 24                          | 23 | 23 | 23 | 0,187                    |
|            |            | 5. | 19                          | 17 | 19 | 18 | 0,047                    |
|            |            | 6. | 18                          | 18 | 16 | 18 | 0,040                    |
|            |            | 7. | -                           | -  | -  | -  | -                        |
| 68         | a →        | 1. | 18                          | 16 | 18 | -  | 0,027                    |
|            |            | 2. | 17                          | 16 | 17 | 16 | 0,032                    |
|            | a+k →      | 3. | 21                          | 21 | 22 | 22 | 0,113                    |
|            |            | 4. | 15                          | 17 | 17 | 17 | 0,032                    |
|            |            | 5. | -                           | -  | -  | -  | -                        |

Fortsetzung Tab. 17

| Kuh<br>Nr. | Behandlung | MZ | Hemmhofdurchmesser<br>in mm |    |    |    | Durchschnitt<br>in IE/ml |        |
|------------|------------|----|-----------------------------|----|----|----|--------------------------|--------|
|            |            |    | A                           | B  | C  | D  | Pen-Äquivalenz           |        |
| 69         | b+i        | →  | 1.                          | 17 | 19 | 18 | 19                       | 0,047  |
|            | d          | →  | 2.                          | 20 | 20 | 20 | 21                       | 0,080  |
|            |            |    | 3.                          | 18 | 18 | 17 | 19                       | 0,044  |
|            |            |    | 4.                          | 16 | 17 | 15 | 16                       | 0,029  |
|            |            |    | 5.                          | -  | -  | -  | -                        | -      |
| 70         | b+i        | →  | 1.                          | 21 | 22 | 21 | 21                       | 0,105  |
|            | f          | →  | 2.                          | 24 | 24 | 23 | 24                       | 0,220  |
|            |            |    | 3.                          | 20 | 21 | 20 | 20                       | 0,080  |
|            |            |    | 4.                          | 17 | 17 | 16 | 17                       | 0,034  |
|            |            |    | 5.                          | -  | -  | -  | -                        | -      |
| 71         | b+e+i      | →  | 1.                          | 18 | 18 | 19 | 18                       | 0,047  |
|            | d          | →  | 2.                          | 18 | 19 | 19 | 19                       | 0,053  |
|            |            |    | 3.                          | 19 | 18 | 19 | 18                       | 0,050  |
|            | b          | →  | 4.                          | 22 | 23 | 21 | 23                       | 0,140  |
|            |            |    | 5.                          | 23 | 21 | 22 | 21                       | 0,122  |
|            | c          | →  | 6.                          | 21 | 22 | 21 | 22                       | 0,113  |
|            |            |    | 7.                          | 24 | 23 | 23 | 22                       | 0,175  |
|            | d          | →  | 8.                          | 20 | 20 | 19 | 18                       | 0,061  |
|            |            |    | 9.                          | -  | -  | -  | -                        | -      |
| 72         | b+e+k      | →  | 1.                          | 24 | 25 | 24 | 26                       | 0,315  |
|            | a+e        | →  | 2.                          | 26 | 25 | 25 | 24                       | 0,350  |
|            |            |    | 3.                          | 22 | 24 | 22 | 22                       | 0,150  |
|            | a+i        | →  | 4.                          | 22 | 22 | 21 | 20                       | 0,105  |
|            |            |    | 5.                          | 20 | 23 | 20 | 21                       | 0,100  |
|            | c+l        | →  | 6.                          | 24 | 23 | 23 | 21                       | 0,162  |
|            |            |    | 7.                          | 21 | 22 | 20 | 21                       | 0,100  |
|            | k          | →  | 8.                          | 16 | 16 | 14 | -                        | <0,025 |
|            |            |    | 9.                          | -  | -  | -  | -                        | -      |

Fortsetzung Tab. 17

| Kuh<br>Nr. | Behandlung | MZ | Hemmhofdurchmesser<br>in mm |    |    |    | Durchschnitt<br>in IE/ml |
|------------|------------|----|-----------------------------|----|----|----|--------------------------|
|            |            |    | A                           | B  | C  | D  | Pen-Äquivalenz           |
| 73         | a+i →      | 1. | 23                          | 26 | 22 | 22 | 0,187                    |
|            | a →        | 2. | 22                          | 25 | 23 | 23 | 0,187                    |
|            |            | 3. | 18                          | 20 | 19 | 18 | 0,053                    |
|            | c+k →      | 4. | 18                          | 18 | 19 | 18 | 0,047                    |
|            |            | 5. | 19                          | 19 | 20 | 20 | 0,066                    |
|            | c+k →      | 6. | 22                          | 19 | 20 | 21 | 0,086                    |
|            |            | 7. | 22                          | 20 | 21 | 19 | 0,086                    |

Erläuterung zu Tab. 17 Spalte "Behandlung":

|   |          |        |                                                              |
|---|----------|--------|--------------------------------------------------------------|
| a | bedeutet | 15 ml  | Penicillin-Dihydrostreptomycin <sup>®</sup> -Suspension i.m. |
| b | "        | 20 ml  | Penicillin-Dihydrostreptomycin <sup>®</sup> -Suspension i.m. |
| c | "        | 20 ml  | Omnamycin <sup>®</sup> forte-Suspension i.m.                 |
| d | "        | 20 ml  | Chloramphenicol <sup>®</sup> -Lösung i.m.                    |
| e | "        | 20 ml  | Borgal <sup>®</sup> i.m.                                     |
| f | "        | 100 ml | Bayrena <sup>®</sup> i.v.                                    |
| g | "        | 100 ml | Jectaman <sup>®</sup> i.p.                                   |
| h | "        | 200 ml | Jectaman <sup>®</sup> i.p.                                   |
| i | "        | 3      | Criseometrin <sup>®</sup> -Obletten i.u.                     |
| k | "        | 3      | Uterusstäbe i.u.                                             |
| l | "        | 2      | Leukomycin <sup>®</sup> -M-Stäbe i.u.                        |

#### 4. DISKUSSION

##### 4.1. Methodik

Zum Nachweis von Hemmstoffen in der Milch stehen chemische, physikalische und mikrobiologische Methoden zur Verfügung. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde der mikrobiologische Nachweis mit dem Agardiffusionstest gewählt, da mit der Ausscheidung verschiedener Wirkstoffe in der Milch gerechnet werden mußte und die chemischen und physikalischen Methoden nur gezielt eingesetzt werden können ( (42), (51), (69) ).

Ursprünglich sollten der Agardiffusionstest mit *Bacillus subtilis* ATCC 6633 und der Brilliantschwarz-Reduktionstest mit Enterotox-Tabletts ( *Bacillus stearothermophilus* ) auf ihre Aussagekraft untersucht und miteinander verglichen werden. Dieser Vergleich scheiterte aber daran, daß trotz vorschriftsmäßiger Lagerung und Handhabung der Enterotox-Tabletts bei sicher antibiotikafreier Milch wiederholt keine Farbänderung auftrat, während andererseits einzelne Nöpfchen schon bei frischen Tabletts nach braungrau oder gelb verfärbt waren.

Auf fragliche Reaktionen bei Anwendung der Enterotox-Tabletts wiesen bereits OBIGER (52) und ZAADHOF (80) hin.

Die nun allein verwendete Nachweismethode mit *Bacillus subtilis* hat den Vorteil, daß sie gegenüber Fremdinfektionen relativ unempfindlich ist ( BRUNNER und MACHEK (8) ) und daß ein vorheriges Erhitzen der Milch sich erübrigt, da *Bacillus subtilis* durch natürliche Hemmstoffe der Milch nicht beeinflußt wird ( NEAVE (50) ).

Was die Nachweisgrenze der einzelnen Chemotherapeutika betrifft, so gibt es keine Methode, die für den Nachweis aller Hemmstoffe gleich gut geeignet ist. Der von ZAADHOF (80) empfohlene Testkeim *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* auf DST-Agar weist zum Beispiel

im Vergleich zu *Bacillus subtilis* ATCC 6633 auf Difco-Antibiotic Medium 1 ( eigene Untersuchungen ) niedrigere Konzentrationen von Sulfonamiden, Penicillin und Streptomycin nach, während letzterer wiederum gegenüber Chlortetracyclin und Chloramphenicol empfindlicher ist. Nach den Ergebnissen von KUNDRAT (42) hat *Bacillus stearothermophilus* außerdem eine niedrigere Nachweisgrenze für Polymyxin B; *Bacillus subtilis* dagegen ist gegenüber Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin sensibler.

Da in meinen Untersuchungen nur eine gemeinsame Nachweismethode für alle Hemmstoffe angewendet werden konnte, erscheint somit die Verwendung von *Bacillus subtilis* als gerechtfertigt, obwohl es für die einzelnen Chemotherapeutika empfindlichere Methoden gibt.

Die Hemmhofgröße beim Lochtest ist nach KLEIN (39) abhängig

- a) von der absoluten Flüssigkeitsmenge, die in das Loch gebracht wird; je mehr Flüssigkeit, desto größer der Hemmhof,
  - b) von der Konzentration der Flüssigkeit,
  - c) von der Dicke der Agarschicht; je dicker die Agarschicht, desto kleiner der Hemmhof und
  - d) von der Einsaatdichte; je dichter die Einsaat, umso schnellere Rasenbildung und somit kleinere Hemmhöfe.
- MEEWES und MILOSEVIC (47) geben als weitere Faktoren für die unterschiedlichen Hemmhofgrößen den Einfluß der Bebrütungszeit ( nach 64 Stunden waren die Hemmhöfe größer als nach 40 und 16 Stunden ) und die Bebrütungstemperatur an.

Da einige der oben erwähnten Faktoren - sei es durch Pipettierfehler, ungenaues Abwiegen des Penicillins für den Standard oder ungenügendes Schütteln des Bakterienagargemisches - nicht in jedem Versuch konstant gehalten

werden konnten, lief bei jeder Versuchsanordnung eine Standardreihe mit. Die Verdünnungsreihe selbst wurde mit penicillinfreier Milch und nicht mit einer Pufferlösung angesetzt, da nach KLEIN (39) das Lösungsmittel für den Standard die gleiche Zusammensetzung und Reaktion haben soll wie die Testflüssigkeit. Das Lösungsmittel beeinflusst nämlich das Diffusionsvermögen in den Agar. Für die Versuche mit der Milch von Geburtskühen wurde allerdings auf die Verwendung von Kolostralmilch als Lösungsmittel verzichtet, da die visköse bzw. zähflüssige Beschaffenheit des Kolostrums eine völlig gleichmäßige Lösung und Verteilung des Penicillins unmöglich machte.

#### 4.2. Ergebnisse

Nach den Ergebnissen von HAUKE (24), PAAR et al. (54), SCHIPPER (59) und SISODIA (64) war nach einer intravenösen Applikation von Sulfonamiden mit einer Ausscheidung in der Milch zu rechnen. In meinen Versuchen jedoch konnte nach Verabreichung von 80-150 ml Bayrena<sup>®</sup> (= 16-30 g Wirkstoff ) kein Hemmstoffgehalt in der Milch gefunden werden.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten ihre Ursache darin haben, daß Bayrena<sup>®</sup> im Gegensatz zu den von den oben genannten Autoren untersuchten Sulfonamiden nicht in die Milch übergeht oder aber, und das ist wahrscheinlicher, daß die untere Nachweisgrenze im vorliegenden Versuch zu hoch lag.

HEIDRICH und MÜLLING (27) geben die Blutspiegel für Bayrena<sup>®</sup> nach einer Dosierung von 30 mg/kg mit 20-40 mcg/ml über 12 Stunden und für weitere 12 Stunden mit 10-20 mcg/ml an. Von diesen Blutspiegeln diffundiert nach WALTER und HEILMEYER (74) nur ein Bruchteil ( 5-15% ) in die Milch welcher dann durch die verwendete Nachweismethode nicht mehr erfaßt werden könnte.

Bei der intramuskulären Applikation von 30-40 ml Borgal<sup>®</sup> konnte ich ebenfalls keine Rückstände in der Milch finden. In diesem Falle liegt die Ursache wohl auch in der zu geringen Empfindlichkeit der Nachweismethode, welche auf Werte von 3,9 mcg/ml, wie sie von BECKER und DAERR (4) 6-24 Stunden nach Behandlung mit einer doppelten therapeutischen Dosis als Höchstwert in der Milch gefunden wurden, nicht mehr anspricht.

Das dritte negative Ergebnis brachte die Untersuchung der Milch auf Hemmstoffe nach intramuskulärer Verabreichung von 20 ml Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung (= 4 g Chloramphenicol ).

Auch JACOBS und HANSELAAR (34) konnten nach intramuskulärer Gabe von 5 g Chloramphenicol keine Rückstände in der Milch entdecken.

Nach EADS und VAN NOCKER (13) erreicht Chloramphenicol beim Rind nach intramuskulärer Applikation nur niedrige Serumspiegel, die 12-24 Stunden anhalten. WALTER und HEILMEYER (74) geben die Ausscheidung von Chloramphenicol mit der Milch mit 0-50% der Serumwerte an. Daraus läßt sich schließen, daß Chloramphenicol entweder nicht in die Milch übergeht ( 0% ) oder nur in sehr kleinen Mengen darin vorkommt, die sich dem Nachweis entziehen.

In Übereinstimmung mit ADAM (1), HAUKE (25), MIETH und WILKE (48) und WRIGHT und HAROLD (79) konnte ich nach intramuskulärer Verabreichung von Penicillin-Streptomycin-Kombinationen Hemmstoffe in der Milch nachweisen.

Nach ADAM (1) sind Ausscheidungsdauer und -höhe von der Dosis abhängig, und erst nach einer Dosierung von 20 bzw. 25 Mio gesamtbiologischen Einheiten sei in allen Fällen mit einer 12- bzw. 24-stündigen Ausscheidung zu rechnen.

In meinen Versuchen konnten diese Feststellungen nicht bestätigt werden. Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension erzeugte sowohl nach einer Dosis von 6 Mio gesamtbiologischen Einheiten als auch nach Gabe von 8 Mio gesamtbiologischen Einheiten bei allen Versuchstieren einen Hemmstoffspiegel in der Milch. Die Dauer der Ausscheidung war ebenso wie die erreichte Höchstkonzentration bei beiden Dosierungen gleich, nämlich 2-3 Melkzeiten und 0,186 IE/ml Penicillin-Äquivalenz. Auch Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension war bei allen Versuchstieren bereits nach einer Dosis von 8 Mio gesamtbiologischen Einheiten über 3-4 Melkzeiten in der Milch zu finden. Der höchste Wert lag bei diesem Präparat bei 0,175 IE/ml.

Die Ursache dafür, daß ADAM erst nach so hohen Dosen von 20 bzw. 25 Mio gesamtbiologischen Einheiten mit einer 12-bzw. 24-stündigen Ausscheidung rechnet, liegt wohl in den unterschiedlichen Nachweismethoden. Der von ADAM verwendete Säuerungstest ist nach BRUNN (7) für Penicillin und Streptomycin unempfindlicher als der Agardiffusions-test.

Der Grund, daß ich für die Ausscheidungsdauer und -höhe keine Dosisabhängigkeit fand, ist in der geringen Differenz zwischen den verwendeten Dosen ( 6 und 8 Mio gesamtbiologische Einheiten ) zu suchen, welche zu klein war um deutlichere Unterschiede in der Ausscheidung hervorzurufen. WRIGHT und HAROLD (79) erreichten nämlich nach Dosen von 6 Mio und 7,8 Mio gesamtbiologischen Einheiten Penicillin-Streptomycin ebenfalls die gleiche Ausscheidungsdauer und -höhe, während nach einer Verabreichung von 14 Mio gesamtbiologischen Einheiten die Ausscheidungsdauer zwar gleich blieb, aber die Ausscheidungshöhe auf das Zwei- bis Dreifache anstieg.

Für die geringfügigen Unterschiede in der Dauer der Ausscheidung von 2-3 bzw. 3-4 Melkzeiten nach Applikation

derselben Dosis von Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension bzw. Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension sind folgende Faktoren verantwortlich zu machen:

- a) die verschiedenen Zeitintervalle zwischen Behandlung und Milchprobenentnahme und
- b) die individuellen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse.

Der Zeitpunkt des Ausscheidungsmaximums war vom Behandlungszeitpunkt abhängig. Bei Kühen, die weniger als 5 Stunden vor der Milchprobenentnahme behandelt worden waren, lag die höchste Ausscheidung in der 2. Melkzeit, bei denjenigen, bei welchen die Verabreichung länger als 5 Stunden vor dem Melken erfolgte, war das Maximum in der 1. Melkzeit zu finden. Die höchsten Werte traten folglich erst nach mehr als 5 Stunden post applicationem auf.

Auch WRIGHT und HAROLD (79) hatten die Höchstwerte in der Milch in den meisten Fällen 6 Stunden nach der Behandlung gefunden.

Bei der intrauterinen Behandlung konnte nur nach Verabreichung des penicillinhaltigen Präparates ( Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäbe ) eine Ausscheidung mit der Milch gefunden werden. Die anderen Präparate, welche als Wirkstoffe Sulfonamide, Chloramphenicol, Streptomycin, Tetracycline und Polymyxin B enthielten, erzeugten keine nachweisbaren Hemmstoffspiegel.

Als mögliche Ursachen für die negativen Befunde kommen in Frage:

- a) die Undurchlässigkeit der Bluteuterschranke für einzelne Wirkstoffe,
- b) eine zu geringe Dosis der einzelnen Bestandteile, um eine Ausscheidung mit der Milch hervorzurufen,
- c) keine Resorption der Wirkstoffe durch den Uterus und
- d) eine zu unempfindliche Nachweismethode.

Für das negative Ergebnis nach intrauteriner Verabreichung von Sulfonamiden trifft wieder wie schon bei der intravenösen und intramuskulären Applikation die Nachweismethode als Ursache zu. PAAR et al. (54) konnten nämlich nach intrauteriner Infusion von ca. 5 g eines Sulfonamids bis zu 45 Stunden Rückstände in der Milch finden.

Auch für das Nichterscheinen von Chloramphenicol in der Milch nach intrauteriner Applikation können dieselben Gründe wie bei der intramuskulären Behandlung angegeben werden: entweder kein oder nur ein geringer Übergang in die Milch. Außerdem müssen die Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden, daß entweder Chloramphenicol vom Uterus überhaupt nicht resorbiert wird oder die verabreichte Dosis zu gering war um Hemmstoffspiegel in der Milch zu erzeugen.

Was das Streptomycin betrifft, so liegen Ergebnisse von SETTERGREN und THOREN (63) vor, die erst nach einer intrauterinen Gabe von 2 g dieses Wirkstoffes Rückstände in der Milch nachweisen konnten. In meinen Versuchen wurde aber diese für eine Ausscheidung erforderliche Menge von Streptomycin immer unterschritten, sodaß keine Ausscheidung in der Milch zu erwarten war.

RETTINGER (57) belegte durch seine Untersuchungen, daß Chlortetracyclin vom Uterus aus in die Blutbahn gelangt. Die von ihm ermittelten höchsten Serumspiegel betrugen nach Applikation von 4,9 mg/kg 0,16 mcg/ml und waren 1 1/2 Stunden nach der Verabreichung nachzuweisen. Da bei meinen Versuchen keine größeren Mengen von Tetracyclinen verwendet wurden als bei RETTINGER und durch meine Nachweismethode die von ihm angegebenen Serumspiegel bereits nicht mehr erfaßt werden, war mit einer Ausscheidung in der Milch gar nicht zu rechnen.

Auch KENDRICK und PIER (38) sowie MIETH und WILKE (48) gelang nach intrauteriner Tetracyclinverabreichung ( bis zu 2,5 g ) kein Hemmstoffnachweis in der Milch; es wäre also noch in Betracht zu ziehen, daß die niedrigen Tetracyclin-Blutspiegelwerte nach intrauteriner Applikation nicht ausreichen, um die Bluteuterschranke in solchen Mengen zu durchdringen, daß meßbare Milchspiegel auftreten.

Polymyxin B wird nach lokaler Gabe nur minimal resorbiert ( WALTER und HEILMEYER (74) ), sodaß nach der in meinen Versuchen verwendeten Dosis keine Ausscheidung in der Milch erfolgen konnte.

Nach vorliegenden Ergebnissen kann zusammenfassend gesagt werden, daß - mit Ausnahme der Sulfonamide - die intrauterin verabreichten Dosen der einzelnen Wirkstoffe zu gering waren, um einen Hemmstoffspiegel in der Milch zu erzeugen. Da nun aber diese Wirkstoffe in den meisten Fällen nicht einzeln appliziert wurden, sondern als Kombinationspräparate, hätte man eigentlich erwartet, daß sich die einzelnen Bestandteile eines Präparates nicht nur in ihrer therapeutischen Wirkung, sondern auch in ihrer Ausscheidung mit der Milch verstärkten. Dies konnte jedoch in meinen Versuchen ebensowenig wie bei MIETH und WILKE (48) bestätigt werden.

In Übereinstimmung mit LIVONI et al. (44), CANNON et al. (9), PROUTY (55), SETTERGREN und THOREN (63) und UHLIG (70) waren nach intrauteriner Verabreichung des penicillinhaltigen Versuchspräparates ( Tardomyocel + Chemotherapeutikum ) Rückstände in der Milch nachzuweisen.

Nach einer Dosierung, enthaltend 5 Mio IE Tardomyocel, zeigte die Hälfte der Versuchstiere Ausscheidungen über 2 bzw. 3 Melkzeiten mit Höchstkonzentrationen bis zu 0,130 IE/ml. Die Milch der anderen Tiere wies entweder

keinen Hemmstoffgehalt oder aber nur Spuren von Rückständen über 1 Melkzeit auf.

Diese verschiedenen Ergebnisse sind vermutlich auf den unterschiedlichen Grad der Nachgeburtsabnahme zurückzuführen. Nach Entfernung der Nachgeburt erfolgt durch die Karunkeloberflächen eine größere Resorption und es besteht keine Gefahr mehr, daß die Einlagen zwischen Nachgeburtsteile zu liegen kommen oder mit diesen ausgepreßt werden.

Der Vergleich zwischen der Ausscheidungsdauer nach Verabreichung von 5 Mio IE Tardomyocel und derjenigen von 3 Mio IE Tardomyocel ergibt überraschend eine längere Ausscheidung bei der niedrigeren Dosierung. Dies ist nur dadurch zu erklären, daß die höhere Dosis an Tiere mit Nachgeburtsverhaltung verabreicht wurde, während die andere Versuchsgruppe aus Tieren bestand, bei welchen die Nachgeburt spontan abgegangen war und dadurch unterschiedliche Resorptionsverhältnisse gegeben waren.

Nach intrauteriner Applikation des Versuchspräparates mit 1,5 Mio IE Tardomyocel war nur bei zwei Kühen eine Ausscheidung über 1 Melkzeit vorhanden, die restlichen vier Tiere hatten keine Hemmstoffe in der Milch. Auch MIETH und WILKE (48) konnten nach Verabreichung von 1,6 Mio IE Tardomyocel in Kombination mit 1,6 Mio IE Streptomycin und 40 g Marbadal<sup>®</sup> keine Ausscheidung mit der Milch nachweisen. Die intrauterine Dosis von 1,5 Mio IE Tardomyocel kann folglich als diejenige angesehen werden, welche bei einzelnen Kühen gerade noch einen Hemmstoffspiegel in der Milch hervorrufen kann.

Vergleicht man meine Ergebnisse nach intrauteriner Applikation von Tardomyocel mit denjenigen von WAGENSELL (73) und WRIGHT und HAROLD (79) nach intramuskulärer Applikation von NND-Penicillin G (Benzathin-Penicillin G), so ergibt sich, daß nach intrauteriner Verabreichung

bereits mit einer Dosis von 1,5 Mio IE eine Ausscheidung mit der Milch erwartet werden kann, während nach intramuskulärer Applikation erst mit einer Dosis von über 3 Mio IE ein Hemmstoffspiegel in der Milch erzeugt wird. Außerdem bestehen Unterschiede in der Ausscheidungshöhe: nach intrauteriner Gabe lassen sich bei niedrigerer Dosierung höhere Werte nachweisen als nach intramuskulärer Verabreichung. Die nach intramuskulärer Applikation von 3 Mio IE erreichte lange Ausscheidungsdauer von 72 Stunden wurde nach intrauteriner Verabreichung nicht gesehen.

Dieser Vergleich zwischen intrauteriner und intramuskulärer Applikation ist aber mit Vorsicht zu interpretieren, da bei WAGENSEIL (73) und WRIGHT und HAROLD (79) nur das Langzeit-Penicillin Verwendung gefunden hatte, während in meinen Versuchen Tardomyocel zusammen mit einem Chemotherapeutikum angewandt wurde. Theoretisch wäre es also möglich, daß durch diesen Zusatz eine höhere Ausscheidung in der Milch hervorgerufen wurde. Da aber in dem von MIETH und WILKE (48) applizierten Präparat außer Tardomyocel noch Streptomycin und Marbadal<sup>®</sup> enthalten waren, und trotzdem - bei etwa gleicher Dosis wie in meinen Versuchen - keine Hemmstoffe in der Milch erschienen, und da bereits UHLIG (70) auf höhere Penicillinspiegel nach intrauteriner als nach intramuskulärer Applikation hinwies, kann auch hier angenommen werden, daß das Chemotherapeutikum keine große Rolle für die Hemmstoffkonzentration in der Milch spielt.

Die Versuchsgruppe 4, es waren die Kühe, welchen nach Kaiserschnitt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 5 Mio gesamtbiologische Einheiten Paratopen<sup>®</sup> und 2 Uterus-Stäbe appliziert worden waren, zeigte nach der letztmaligen Behandlung eine Ausscheidung über 2-3 Melkzeiten und erreichte Höchstkonzentrationen bis zu 0,500 IE/ml. Die Maximalwerte lagen bei neun der zehn Kühe in der 1. Melkzeit.

Auf Grund derselben Zusammensetzung der beiden Präparate und der am ehesten miteinander vergleichbaren Dosis soll diese Gruppe hier mit den Tieren verglichen werden, welchen 6 Mio gesamtbiologische Einheiten Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension injiziert wurde. Dabei ist festzustellen, daß bei Gruppe 4 zwar die Ausscheidungswerte etwas höher lagen, aber die Ausscheidungsdauer in beiden Gruppen gleich war.

Es tritt also nach wiederholter Verabreichung eine geringe Verstärkung in der Ausscheidungshöhe auf, was sich auch darin bemerkbar macht, daß außer bei einem Tier sämtliche Maximalwerte in der 1. Melkzeit gefunden wurden, obwohl die vorangegangene letzte Behandlung unterschiedlich lange vor der Milchprobenentnahme erfolgt war.

Die Ausscheidungsdauer nach der letzten Applikation scheint durch eine Wiederholung der Behandlung nicht verlängert zu werden. Letzteres hatten bereits HØGH und RASMUSSEN (30), MIETH und WILKE (48) und WRIGHT und HAROLD (79) festgestellt.

Auch bei den Tieren, die mit verschiedenen Chemotherapeutika an zwei oder mehreren Tagen behandelt wurden, konnte keine deutliche Kumulation der einzelnen Präparate gefunden werden.

Ein Punkt muß bei allen diesen Untersuchungen noch beachtet werden: In der Klinik lag zwischen der Abend- und der Morgenmelkzeit ein Zeitraum von ca. 14 Stunden, in der Praxis werden die Kühe meistens in Intervallen von 12 Stunden gemolken. Es muß also bei denjenigen Tieren, die in der Klinik kurz nach der Abendmelkzeit, d.h. 12-14 Stunden vor der ersten Milchprobenentnahme behandelt wurden, so z.B. die Kühe Nr. 4-8, 13, 21, 31, 42 und 43, unter Praxisbedingungen mit einer um 1 Melkzeit längeren Ausscheidung gerechnet werden.

Es wäre somit unter Berücksichtigung des oben Gesagten folgende Ausscheidungsdauer anzugeben:

- a) nach einer intramuskulären Dosis von 6 Mio bzw.  
8 Mio gesamtbiologischen Einheiten Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension 3 bzw. 4 Melkzeiten,
- b) nach einer intramuskulären Dosis von 8 Mio gesamtbiologischen Einheiten Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension 5 Melkzeiten und
- c) nach einer intrauterinen Dosis von 3 Mio IE Tardomyocel 5 Melkzeiten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Mit Hilfe des Agardiffusionstestes wurden an 166 Versuchstieren verschiedene Chemotherapeutika auf ihre Ausscheidung mit der Milch nach praxisüblicher, parenteraler Behandlung untersucht.  
Als Testkeim wurde Bacillus subtilis ATCC 6633 verwendet.
- 2) Folgende in praxisüblichen Dosen verabreichte Präparate erzeugten keine nachweisbare Ausscheidung in der Milch: Bayrena<sup>®</sup> i.v., Borgal<sup>®</sup> i.m., Chloramphenicol<sup>®</sup>-Lösung i.m., Chloramphenicol<sup>®</sup>-Suspension i.u., Supronal<sup>®</sup>-Emulsion i.u., Terramycin<sup>®</sup>-Suspension i.u., Jectamam<sup>®</sup> i.u., Criseometrin<sup>®</sup>-Obletten i.u., Leukomycin<sup>®</sup>-M-Stäbe i.u. und Uterus-Stäbe i.u.
- 3) Ein Hemmstoffgehalt in der Milch konnte nach intramuskulärer Verabreichung von Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-Suspension und Omnamycin<sup>®</sup> forte-Suspension sowie nach intrauteriner Applikation von Tardomyocel<sup>®</sup>-Stäben festgestellt werden.  
Ausscheidungsdauer und -höhe waren hierbei dosisunabhängig.
- 4) Durch wiederholte Behandlung mit denselben oder verschiedenen Präparaten wurde keine Verlängerung der Ausscheidungsdauer hervorgerufen.

## SUMMARY

- 1) The excretion with the milk of various chemotherapeutic agents after parenteral application was tested in 166 animals by means of the plate-bioassay method.  
Bacillus subtilis ATCC 6633 was used as test organism.
- 2) When injected in normal doses, the following compounds could not be ascertained in the milk: Bayrena<sup>®</sup> i.v., Borgal<sup>®</sup> i.m., Chloramphenicol<sup>®</sup>-solution i.m., Chloramphenicol<sup>®</sup>-suspension i.u., Supronal<sup>®</sup>-emulsion i.u., Terramycin<sup>®</sup>-suspension i.u., Jectaman<sup>®</sup> i.u., Criseometrin<sup>®</sup>-boluses i.u., Leukomycin<sup>®</sup>-M-boluses i.u. and Uterus-boluses i.u.
- 3) Inhibitors appeared in the milk after intramuscular application of Penicillin-Dihydrostreptomycin<sup>®</sup>-suspension and Omnamycin<sup>®</sup> forte-suspension, as well as after intrauterine medication with Tardomyocel<sup>®</sup>-boluses.  
The duration and the amount of the excretion were independent of the dosage.
- 4) Repeated application of the same or other agents did not increase the duration of the excretion.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAM, H. (1965) Versuche zur Behandlung chronischer Mastitiden mit intramuskulären Antibiotikagaben.  
Vet. Med. Diss. Berlin
2. ALBRIGHT, J.L., (1961) Penicillin in Milk Following Intramuscular and Intramammary Administration of Penicillin in Normal and Mastitic Cows.  
J. Am. Vet. Med. Ass. 138, 70-71
3. BARKER, C.V., (1945) Observations on the Permeability of the Lactating Bovine Mammary Gland to Penicillin.  
Canad. J. Comp. Med. Vet. Sci. 9, 332-335
4. BECKER, W., (1971) Borgal<sup>R</sup>, ein neues Chemotherapeutikum für die Veterinärmedizin.  
Die Blauen Hefte für den Tierarzt 45, 195-201
5. BLOBEL, H., (1960) Concentrations of Penicillin in Milk of Cows Following Intramuscular Administration.  
J. Am. Vet. Med. Ass. 136, 477-480
6. BLOBEL, H., (1960) Oxytetracycline Concentrations in Blood Serums and Milk Secretions Following Intravenous or Intramammary Treatment.  
J. Am. Vet. Med. Ass. 137, 701-704

7. BRUNN, H.-J. (1971) Untersuchungen über die Anwendung einiger Nachweismethoden zur Feststellung von Antibiotika in Milch. Vet. Med. Diss. Gießen
8. BRUNNER, R., (1962) Die Antibiotika 1. und 2. Teil. 2. Auflage, Verlag Hans Carl, Nürnberg  
MACHEK, G.
9. CANNON, R.Y., (1962) Duration of Secretion of Bacteriostatic Drugs in Milk. I. Penicillin, Following Oral and Parenteral Administration.  
HAWKINS, G.E.,  
WIGGINS, A.M.  
J. Dairy Sci. 45, 769-773
10. COSGROVE, C.J., (1960) Antibiotic Residues in Milk.  
ETGEN, W.M.  
J. Dairy Sci. 43, 1886
11. DEMETER, K. (1950) Weiteres zur Wirkung von Penicillin und anderen antibiotischen Mitteln auf Milch- und Käsemikroorganismen. Süddt. Molk.-Ztg. 71, 1128-1129
12. DIERNHOFER, K. (1955) Epithel- und andere Gewebsschranken in der Chemotherapie.  
Wien. Tierärztl. Mschr. 42, 775-782
13. EADS, F.E., (1955) zit. nach BRUNNER und MACHEK (8)  
VAN NOCKER, K.D.
14. EDWARDS, S.J. (1966) Penicillin Levels in the Milk Following Intramuscular Injection.  
Vet. Rec. 78, 583-585
15. EDWARDS, S.J., (1953) The Determination of Antibiotic Levels in Blood and in Milk Following Parenteral and Intramammary Injection.  
HASKINS, M.D.  
J. Comp. Path. 63, 53-67

16. EICHELMANN, H. (1966) Therapieversuche bei chronischen Streptokokken- und Staphylokokken-Mastitiden mit intramuskulären Gaben der Antibiotika Elanco-M 200- ELI LILLY, Mamyzin- und Mamyzin-S-LÖVENS-VETERINARIA. Vet. Med. Diss. Berlin
17. ERSKINE, D. (1958) Dermatitis Caused by Penicillin in Milk. Lancet 1, 431-432
18. FLEISCHMANN, K. (1954) Läßt sich Penicillin in der Milch nachweisen ? Dtsch. Mol.-Ztg. 75, 534-536
19. FRIK, J.F., (1966) Het penicilline-gehalte in de melk DE KOFF, E.C. van runderen na parenterale penicilline-toediening. Tijdschr. Diergeneesk. 91, 364-368
20. GOUNELLE, H. (1968) Le point de vue du médecin en face du problème posé par les antibiotiques en l'alimentation animale. Schweiz. Arch. Tierheilk. 110, 52-59
21. GROSSKLAUS, D. (1967) Antibiotikarückstände in der Trinkmilch. Dtsch. Tierärztl. Wschr. 74, 462-465
22. GROVE, D.C., (1955) Assay Methods of Antibiotics - RANDALL, W.A. a Laboratory Manual. New York: Medical Encyclopedia Inc.
23. HARGROVE, R.E., (1950) The Effect of Penicillin and Streptomycin on Swiss Cheese Starters. WALTER, H.E., J. Dairy Sci. 33, 401  
MALKAMES, J.P.,  
MASKELL, K.J.

24. HAUKE, H. (1965) Mitteilung über die Ausscheidungs-  
dauer und -menge von Sulfonamiden  
mit der Milch bei intravenöser und  
intrazisternaler Applikation.  
M.-hefte Vet. Med. 20, 165-167
25. HAUKE, H. (1965) Mitteilung über die Ausscheidungs-  
dauer von Hemmstoffen mit der Milch  
bei der intramuskulären und intra-  
zisternalen Applikation von Anti-  
biotikapräparaten.  
M.-hefte Vet. Med. 20, 168-170
26. HEIDELMANN, G. (1969) Nebenwirkungen der Antibiotika.  
Ztschr. Ärztl. Fortbild. 63, 57-63
27. HEIDRICH, H.J., (1965) zit. nach SONNTAG (66)  
MÜLLING, M.
28. HENNINGSON, R.W., (1963) Effect of Intrauterine Infusion of  
HURST, V.,  
MOORE, S.L.,  
KELLY, J.W. Penicillin-Streptomycin and Furacin  
and Vaginal Deposition of Furacin  
on Chemical Residue Levels in Milk.  
J. Dairy Sci. 46, 195-196
29. HOBBIGER, H. (1965) Fremdstoffe in der Milch.  
Milchwirtschaftl. Ber. 5, 41-43
30. HØGH, P., (1966) Mammær ekskretion af penicillin  
RASMUSSEN, F. efter intramuskulær injektion af  
Leocillin<sup>R</sup> (penethamate hydriodide)  
og penicillinprocain på køer.  
Nord. Vet.-Med. 18, 545-554
31. HØGH, P., (1972) Koncentrationer af tetracyklin i  
RASMUSSEN, F. blodplasma og mælk hos køer efter  
intramuskulær injektion af tetra-  
cyklin og tetracyklin med benzydamin.  
Nord. Vet.-Med. 24, 11-16

32. HUNTER, G.J.E. (1949) The Effect of Penicillin on Lactic Streptococci.  
J. Dairy Sci. 16, 39-45
33. JACOBS, J. (1963) Detection and Significance of Penicillin in Milk.  
Tijdschr. Diergeneesk. 88, 1055-1065
34. JACOBS, J. (1966) Antibioticumresiduen in de melk  
HANSELAAR, J. van parenteral met antibiotica behandelde runderen.  
Tijdschr. Diergeneesk. 91, 648-657
35. JAQUET, J. (1953) Le traitement des infections de la mamelle de la vache par les antibiotiques, et ses conséquences.  
Rec. Méd. Vét. 129, 803-841
36. JAQUET, J. (1969) Les antibiotiques dans le lait et les produits laitiers.  
Econ. Méd. Animales 10, 13-37
37. KÄSTLI, P. (1948) Störungen in der Milchverarbeitung durch die Mastitisbehandlung mit Penicillin.  
Schweiz. Arch. Tierheilk. 90, 685-695
38. KENDRICK, J.W., (1960) Antibiotic Levels in Milk Following  
PIER, A.C. Intrauterine Infusion.  
Calif. Vet. 13, 27
39. KLEIN, P. (1957) Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriums-  
praxis.  
1. Auflage, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg

40. KNOTHE, H. (1967) Antibiotische Stoffe in der Tierhaltung und mögliche Rückwirkungen auf den Menschen im Hinblick auf Allergie und Bakterienresistenz. Dtsch. Tierärzteblatt 15, 26-29, Sonderteil
41. KRAFT, A. (1956) Über die Ausscheidung der Antibiotika durch das entzündlich gereizte Euterepithel. Vet. Med. Diss. Wien
42. KUNDRAT, W. (1968) Methoden zur Bestimmung von Antibiotika-Rückständen in tierischen Produkten. Ztschr. Anal. Chemie 243, 624-630
43. LIMMER, H.-D. (1969) Hemmstoffe in der Milch. Arch. f. Lebensmittelhygiene 20, 227-231
44. LIVONI, P., (1950) Forsatte syrningsforsøg med mælk  
MADELUNG, P., fra penicillinbehandlede køer.  
PEDERSEN, J., Nord. Vet.-Med. 2, 591-603  
WESTH, J.
45. MAIR-WALDBURG, H. (1954) Fortschritt, doch nicht ohne Sorgen. Zur Diskussion über die Frage des Penicillins und anderer Antibiotika in der Milchwissenschaft. Dtsch. Molk.-Ztg. 75, 1683-1685
46. MARTH, E.H., (1959) Problems Created by the Presence of  
ELICKSON, B.E. Antibiotics in Milk and Milk Products.  
- a Review.  
J. Milk Food Technol. 22, 266-272

47. MEEWES, K.H., (1954) Untersuchungen zur biologischen An-  
MILOSEVIC, S.L. tibiotikabestimmung in unsterilen  
Substanzen mit besonderer Berück-  
sichtigung der Rohmilch.  
Kiel. Milchwirtsch. Forsch.-ber. 6,  
59-74
48. MIETH, K., (1966) Antibiotikanachweis in Kuhmilch  
WILKE, I. nach parenteraler Verabreichung.  
M.-hefte Vet. Med. 21, 952-958
49. MURNANE, D. (1962) The Problem of Antibiotic Residues  
in Milk and Milk Products.  
Austr. Vet. J. 38, 119-122
50. NEAVE, F.K. (1967) Persönliche Mitteilung
51. OBIGER, G. (1963) Hemmstoffe in der Anlieferungsmilch  
und Methoden zu ihrem Nachweis.  
Arch. f. Lebensmittelhygiene 14,  
10-18
52. OBIGER, G. (1970) Das Problem der Fremd- und Wirkstoffe  
in Rohmilch sowie ihre Ermittlung. -  
Betrachtung zum Hemmstoffnachweis  
mit dem Brilliantschwarz-Reduktions-  
test.  
Arch. f. Lebensmittelhygiene 21,  
209-217
53. OVERBY, A.J. (1954) Antibiotics in Milk.  
Dairy Sci. Abstr. 16, 2-24
54. PAAR, G.E., (1964) Secretion of Sulfonamides in Milk  
CANNON, R.Y., Following Intramammary Oral and  
HAWKINS, G.E. Parenteral Administrations.  
J. Dairy Sci. 47, 251-253

55. PROUTY, C.C. (1961) Further Observations of Penicillin Levels in Milk Following Intramuscular and Intrauterine Administration. J. Milk Food Technol. 24, 356-357
56. PSCHYREMBEL, W. (1969) Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen. 185.-250. Auflage, Walter De Gruyter & Co, Berlin
57. RETTINGER, H. (1955) Beitrag zur intrauterinen Behandlung puerperaler Störungen, insbesondere der Retentio secundinarum beim Rind mit Aureomycin. Vet. Med. Diss. München
58. SADEK, S.E. (1954) Penicillin Concentration in Bovine Blood and Milk After Intramuscular Injection and Its Application in the Treatment of Mastitis. J. Am. Vet. Med. Ass. 125, 387-390
59. SCHIPPER, I.A. (1965) Milk and Blood Levels of Chemotherapeutic Agents in Cattle. J. Am. Vet. Med. Ass. 147, 1403-1407
60. SCHIPPER, I.A. (1967) Die Chemotherapie der Mastitis. Vet.-Med. Nachr., 264-279
61. SCHIPPER, I.A., (1971) Penicillinemia and Penicillinlactia  
FILIPOVS, D., in the Bovine Following Intramuscular  
EBELTOFT, H., Administration of Benzyl Penicillin  
SCHERMEISTER, L.J. Combinations.  
Cornell Vet. 61, 674-680
62. SEELEY, M.W., (1945) Non Permeability of the Lactating  
ANDERSON, E.O., Bovine Mammary Gland to Penicillin.  
PLASTRIDGE, N., Science 102, 44-45  
PEARSON, P.

63. SETTERGREN, I., (1966) Koncentrationen av penicillin och streptomycin i serum, mjölk och urin efter intrauterin tillförsel. Bericht über den 5. Kongreß der Nordischen Tierärztereinigung für Sexualphysiologie und Sexualpathologie, Stockholm 15.-18. Aug., 211-216  
THOREN, L.
64. SISODIA, C.S. (1967) Persistence of Sulphonamides in Bovine Milk After Oral or Intravenous Administration. Ind. Vet. J. 44, 447-456
65. SNYDER, W.W., (1961) Residues in Milk, Blood, and Urine Resulting from Various Types of Antibiotic Administration. Quart. Bull. Michigan Agr. Exp. Sta. 43, Sonderdruck, 1-17  
DRURY, A.R.,  
WEAVER, E.
66. SONNTAG, E. (1968) Sulfa-methoxy-diazin, ein neues Sulfonamid für die Veterinärmedizin. Vet.-Med. Nachr., 288-311
67. STORGARDS, T. (1962) Nachweis von Penicillin und anderen Antibiotika in Milch. Milchwissenschaft 17, 369-378
68. TERPLAN, G. (1971) Milchproduktion und Milchhygiene. Prakt. Tierarzt 52, 497-500
69. TERPLAN, G., (1967) Zum Vorkommen und Nachweis von Hemmstoffen in der Milch. - Eine kurze Übersicht. Milchwissenschaft 22, 761-771  
ZAADHOF, K.-J.

70. UHLIG, Ä. (1973) Die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten mit der Milch nach intrauteriner Verabreichung beim Rind.  
Vet. Med. Diss. München
71. VAID, M.Y., (1960) Penicillin Levels in Milk Following  
PROUTY, C.C., Parenteral Administration of Procaine  
SHAW, A.O., Penicillin G.  
WATTS, R.E. J. Dairy Sci. 43, 842
72. VICKERS, H.R., (1958) Dermatitis Caused by Penicillin in  
BAGRATUNI, L., Milk.  
ALEXANDER, S. Lancet 1, 351-352
73. WAGENSEIL, F. (1967) Die Ausscheidung verschiedener Penicillinarten in der Milch nach intramuskulärer Verabreichung beim Rind.  
Vet. Med. Diss. München
74. WALTER, A.M., (1969) Antibiotika-Fibel.  
HEILMEYER, L. 3. Auflage, Verlag Georg Thieme,  
Stuttgart
75. WATTS, P.S., (1946) The Estimation of Penicillin in  
MC LEOD, D.H. Blood Serum and Milk of Bovines  
After Intramuscular Injection.  
J. Comp. Path. 56, 170-179
76. WEBER, F. (1971) Les conséquences du traitement des  
mammites par les antibiotiques sur  
l'utilisation et la transformation  
du lait. Moyens de prévention et de  
lutte.  
La technique laitière 26, 27-31
77. WEGENER, K.H. (1967) Aktuelle Fragen der Milchhygiene.  
Wien. Tierärztl. Mschr. 54, 817-829

78. WELSH, M., (1948) Penicillin Blood and Milk Concentrations in the Normal Cows Following Parenteral Administration.  
LANGER, P.H.,  
BURKHART, R.L.,  
SCHROEDER, C.R. Science 108, 185-187
79. WRIGHT, W.W., (1960) Antibiotic Residues in Milk After Parenteral and Oral Administration in Cows.  
HAROLD, C. J. Am. Vet. Med. Ass. 137, 525-533
80. ZAADHOF, K.-J. (1971) Über die Zuverlässigkeit von mikrobiologischen Nachweisverfahren für Hemmstoffe in Milch.  
Vortrag auf der 14. Arbeitstagung des Arbeitsgebietes Lebensmittelhygiene der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, E.V. vom 28. Sept. bis 1. Okt. in Freiburg

Herrn Prof. Dr. K. Walser möchte ich für die Überlassung des Themas und seine große Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung meiner Arbeit herzlich danken.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik München, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. H. Kirschmer für seine wertvolle Unterstützung.

## LEBENS LAUF

Am 29. Februar 1948 wurde ich, Hildegard Brigitte Maurer-Schweizer, geb. Schweizer, als drittes Kind des kaufmännischen Angestellten Josef Schweizer und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Briccio, in Bad Ditzgenbach geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Bad Ditzgenbach wechselte ich auf das Gymnasium in Geislingen/Steige über, an dem ich im Oktober 1966 mein Abitur ablegte.

Im November 1966 begann ich an der Universität München das Studium der Tiermedizin, das ich im Oktober 1971 mit dem Staatsexamen abschloß.

Die Bestallung als Tierärztin erhielt ich am 24. November 1971.

Seit Dezember 1971 bin ich an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik München mit der Anfertigung meiner Dissertation beschäftigt.





